UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1942 N° 33

Etude de l'Action de la Folliculine sur le Métabolisme du Calcium et sur le squelette chez les oiseaux

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 17 Juillet 1942

par

CLAVERT JEAN
Née le 30 Mars 1912 à LUNÉVILLE (Meurthe-et-Moselle)

JURY

MM. BENOIT, *Professeur d'Histologie et d'Embryologie* — Président

ETTORI, *Professeur de Chimie biologique et médicale* .....

KEHL, *Agrégé* (Histologie et Embryologie) ..... — Juges

JAHIER, *Agrégé* (Obstétrique) .....

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1942 N° 33

Etude de l'Action de la Folliculine sur le Métabolisme du Calcium et sur le squelette chez les oiseaux

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 17 Juillet 1942

par

CLAVERT JEAN

Née le 30 Mars 1912 à LUNÉVILLE (Meurthe-et-Moselle)

JURY

MM. BENOIT, *Professeur d'Histologie et d'Embryologie* — Président

ETTORI, *Professeur de Chimie biologique et médicale* .....

KEHL, *Agrégé* (Histologie et Embryologie) ..... — Juges

JAHIER, *Agrégé* (Obstétrique) .....

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
Assesseur	CABANES (✻, ⚕, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Histologie et Embryologie	BENOIT (I. ✪).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ✪).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ✪, ⚙, O. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (A. ✪).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ✪).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ✪).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ✪).
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ✪).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique de maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ✪).
Anatomie	DE RIBET (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (✻, ⚕).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Physiologie	N...
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Bactériologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✻, ⚕, I. ✪).
M. COURRIER (✻, ⚕, I. ✪).
M. GILLOT (I. ✪).
M. LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
WEBER (✻, ⚕, I. ✪).
PINOY (✻, I. ✪).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚕, I. ✪), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✻, I. ✪), agrégé (Chirurgie)

AGREGES PERENNISES

Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ✪).

AGREGES

Accouchements	MM. JAHIER.
	LACROIX (A. ✪)
Médecine	THIODET (⚕).
	N...
Histologie	KEHL.
	CURTILLET.
Chirurgie	GOINARD.
	SABADINI (A. ✪).
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ✪).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Qué je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BENOIT

Permettez-moi aujourd'hui de vous remercier de l'intérêt constant que vous m'avez témoigné et de vous exprimer ma profonde reconnaissance d'avoir bien voulu accepter la Présidence d'une thèse que vous avez inspirée.

Vous m'avez fait l'honneur de m'associer à vos travaux, vous m'avez guidé pas à pas en m'enseignant vos méthodes de travail. Je m'efforcerai de vous témoigner ma reconnaissance en essayant de suivre l'exemple de labeur et de dévouement à la Recherche Scientifique que vous me donnez chaque jour.

Je sais d'ailleurs que pour ces vertus scientifiques vous aimez vous réclamer de Monsieur le Professeur BOUIN dont j'ai eu le grand bonheur et le très vif plaisir de fréquenter, derrière vous, le laboratoire de la Faculté de Médecine de Strasbourg. Et je crois répondre à votre secret désir en adressant ici mes respectueuses pensées à Monsieur le Professeur BOUIN. Par son enseignement clair et vivant, il a fait naître en moi le goût de la recherche scientifique. Il a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire et guider mes premiers pas; qu'il me permette de lui en exprimer ma très profonde reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0048

Introduction

A la suite de travaux récents, quelques auteurs ont montré que la folliculine exerce une influence importante chez les Oiseaux sur le métabolisme du Calcium et en particulier qu'elle possède une action hypercalcémiante et ostéogénétique puissante et indiscutable (Riddle *et* Dotti, *1936*, Zondek *et* Marx *1937*, Pfeiffer *et* Gardner *1938*, Altmann *et* Hutt *1939*, Benoit, Messerschmitt *et* Grangaud *1941*).

Cette action ne se limiterait pas à la classe des Oiseaux. Elle paraît exister également chez les Mammifères. Zondek, Gardner *et* Pfeiffer *1938*, Sutro *1940 ont observé, semble-t-il, une hyperostéogenèse folliculinique chez la Souris. D'autres auteurs,* Lipmann *et* Dacha *1936*, Macola *1937*, Wentworth, Smith *et* Gardner *1940 ont observé respectivement chez le Lapin, le Rat et la Souris folliculinisés des augmentations, au niveau du squelette, du rapport Ca/P qui traduisent peut-être un enrichissement du tissu osseux en sels calcaires sous l'influence de l'hormone sexuelle femelle.*

Par conséquent, l'action ostéogénétique de la folliculine semble générale, mais elle se présente avec le maximum de netteté chez les Oiseaux. Ces der-

niers constituent donc un matériel de choix pour l'étude de l'action de la folliculine sur le métabolisme du Calcium et sur le squelette. Aussi nous sommes-nous adressé à cette classe et plus particulièrement au Pigeon et au Canard pour aborder ce problème.

Chapitre Premier

Action de la folliculine sur la calcémie

I. Historique.

Riddle et Reinhardt (1926) observèrent les premiers que la calcémie sérique s'élève notablement chez le Pigeon femelle, au moment de l'ovulation. Partant du taux de 95 mg. p. 1.000, la calcémie commence à s'élever 108 heures avant l'ovulation pour atteindre à ce moment le taux de 200 mg. pour 1.000. Ce maximum précède de 15 heures le début de la sécrétion de la coquille. Hugues, Titus et Smits (1927), Charles et Hogben (1933) observèrent, chez la poule, une même augmentation de la calcémie dont le taux double au moment de la ponte. Cette hypercalcémie chez les Oiseaux est en relation évidente avec la sécrétion de la coquille au niveau de l'oviducte.

Les observations précitées suggéraient une relation de cause à effet entre l'activité ovarienne et la hausse de la calcémie. Cette présomption fut transformée en certitude par la démonstration faite par Riddle et Dotti en 1936 de l'action hypercalcémiante de la folliculine (oestrone) chez le Pigeon. Chez cette même espèce, Pfeiffer et Gardner (1938) firent monter la calcémie de 80 à 145 mg. par litre de sérum en sept jours et à 216,5 en dix semaines par des injections quotidiennes de 100 U.I. de benzoate d'oestradiol. Chez le Poulet, Altmann et Hutt (1938) obtinrent avec 1.000 U.I. d'oestrone par jour une hausse de la calcémie de 64 %. Landauer, Pfeiffer, Gardner et Man (1939), avec des doses

variant de 1.700 à 30.000 U.I. par jour pendant trois semaines, des hausses de 110 à 780 mg. p. 1.000, Zondek et Marx (1939), avec le benzoate d'oestradiol, des calcémies de 553 mg. p. 1.000, Avery, Scott et Conrad, avec des doses de 20.000 U.I. d'oestrone par jour, des calcémies de 400 mg. p. 1.000 en 31 jours. Benoit, Messerschmitt et Grangaud (1941) obtinrent des résultats analogues chez la Cane domestique impubère (680 mg. p. 1.000 au 73e jour, dose quotidienne : 10.000 U.I. de benzoate d'œstradiol). Seuls, Marlow et Koch (1937) déclarèrent ne pas avoir obtenu d'action nette chez le jeune Coq. Mais leurs doses journalières étaient bien faibles : 2.000 U.I. seulement.

En résumé, la folliculine, injectée à des doses suffisantes, élève fortement la calcémie des Oiseaux, (Riddle et Dotti; Pfeiffer et Gardner; Altmann et Hutt; Zondek et Marx; Avery, Scott et Conrad; Benoit, Messerschmitt et Grangaud). On ne retrouve dans la littérature qu'une objection à l'action hypercalcémiante de la folliculine : celle de Marlow et Richert. Ces auteurs estiment que la hausse de la calcémie au moment de la ponte ne provient pas de l'augmentation du taux de la folliculine dans l'organisme. Les expériences des auteurs précédemment cités ne laissent cependant pas subsister de doutes à cet égard. Elles établissent manifestement l'action hypercalcémiante de l'hormone femelle.

Nous avons repris l'étude de cette action chez le Pigeon et le Canard, en nous appliquant particulièrement à étudier son action dans le temps.

II. Recherches personnelles.

Nous parlerons successivement de notre matériel et de notre technique, puis de nos expériences.

1° MATERIEL ET TECHNIQUE.

L'étude de l'action hypercalcémiante de la folliculine a été entreprise chez des Canards et des Pigeons au repos sexuel ou castrés lorsque les glandes génitales présentaient un certain développement. Le sang est prélevé par ponction cardiaque à l'aide d'aiguilles de 8/10e de mm., longues de 40 mm., à un centimètre à gauche de la jonction du tiers supérieur et du tiers moyen du bréchet. De multiples sujets ont été ponctionnés de nombreuses fois (jusqu'à 45) avec une mortalité inférieure à 1 %. La calcémie, pratiquée sur 1 cm3 de sérum, a été déterminée par la technique de Halverson et Bergeim modifiée par Peters et Van Slyke. Le sang est recueilli dans une petite boîte de Petri de 8 cc., fermée hermétiquement par vaselinage pour éviter l'évaporation. La ponction d'un hématome récent représente une cause d'erreur.

La folliculine employée fut l'Ovocycline P de Ciba ou dipropionate d'oestradiol (1). Nous avons

(1) Nous remercions très vivement la Maison CIBA pour l'Ovocycline P (dipropionate d'œstradiol) qu'elle a mise généreusement à notre disposition.

choisi le dipropionate à cause de son activité beaucoup plus forte sur la calcémie que celle du benzoate. Les résultats suivants donnent une idée de la différence d'action sur la calcémie de ces deux produits administrés par voie intramusculaire.

P 95 Pigeon mâle adulte injecté d'une dose unique de 5 mg. de dipropionate d'oestradiol (cf. fig. 2), 1er jour : 187,5 mg. p. 1.000 ; 3e jour : 600 ; 5e jour : 395 ; 8e jour : 292,5.

P 96 Pigeon mâle adulte frère de P 95, injecté d'une dose unique de 5 mg. de benzoate d'oestradiol le même jour (cf. fig. 2). 1er jour : 180 mg. p. 1.000 ; 3e jour : 350 ; 5e jour : 247,5 ; 8e jour : 152,5.

Canards :

Sujet 1015 : injecté dix jours à 1 mg. de benzoate d'oestradiol : 302,5 mg. p. 1.000.

Sujet 1074 : injecté dix jours à 1 mg. de dipropionate d'oestradiol : 610.

Sujet 1031 : injecté vingt jours à 1 mg. de benzoate d'oestradiol : 214.

Sujet 1086 : injecté vingt jours à 1 mg. de dipropionate d'oestradiol : 450.

2° EXPERIENCES.

Nous avons, en deux types d'expériences, étudié l'action d'*une injection unique* et celle de l'action de *doses quotidiennes* de dipropionate d'oestradiol sur la calcémie.

A. Action d'une dose unique de dipropionate d'œstradiol sur la calcémie.

Cette étude a été faite chez le Canard au repos sexuel (impubères ou adultes castrés). Nous nous sommes appliqué à suivre la calcémie chez un *même animal* au moyen de prélèvements de sang répétés. Cette méthode nous a permis de faire chez nos sujets une étude dynamique assez complète de leur calcémie.

Voici les *résultats obtenus* (Benoit, Fabiani, Grangaud et Clavert, 1941).

1. *Injection intramusculaire de 1 mg. d'ovocycline P*

Sujet 1145, poids 1.640 gr. :

Temps zéro : 122,5 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 135 ; 2e jour : 115 ; 3e jour : 110 ; 4e jour : 115 ; 5e jour : 115.

Sujet 1113, poids 1.820 gr.

Temps zéro : 125 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 107,5 ; 2e jour : 120 ; 3e jour : 132 ; 4e jour : 162,5 ; 5e jour: 122,5 ; 6e jour : 122,5.

Ca sérique
(mg/litre sérum)
+10 mg Oxa P
1127
+10 mg Oxa P
10 mg Oxa P (1102)
10 mg Oxa P
5 mg Oxa P (1118)
2 mg Oxa P (1165)
1 mg Oxa P (1113)
20 mg Stéaroxyl (1113)
0
1
2
3
4
5
6
9

FIGURE 1

2. *Injections intramusculaires de 2 mg. d'ovocycline P.*

Sujet 1147, poids 1.690 gr. (injecté en dix points différents) :

Temps zéro : 120 mg. p. 1.000 : 1er jour : 120 ; 2e jour : 130 ; 3e jour : 120 ; 4e jour : 120 ; 5e jour : 120.

Sujet 1165, poids 1.600 gr. (injecté en deux points différents) :

Temps zéro : 125 mg. p. 1.000 : 1er jour : 145 ; 2e jour : 189 ; 3e jour : 165 ; 4e jour : 150 ; 5e jour : 130.

3. *Injection de 5 mg. d'ovocycline P au temps zéro* en dix points différents :

Sujet 1069, poids 1.950 gr. :

Temps zéro : 107,5 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 125 ; 2e jour : 122,5 ; 3e jour : 135 ; 4e jour : 153,7 ; 5e jour : 200 ; 6e jour : 385.

Sujet 1113, poids 1.820 gr. :

Temps zéro : 107,5 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 150 ; 2e jour : 290 ; 3e jour : 287,5 ; 4e jour : 247,5 ; 5e jour : 182,5 ; 6e jour : 167 ; 7e jour : 155 ; 8e jour : 145.

Sujet 1161, poids 1.880 gr. :

Temps zéro : 120 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 122 ; 2e jour : 135 ; 3e jour : 155 ; 4e jour : 182,5 ; 5e jour : 171 ; 6e jour : 177,5 ; 7e jour : 187,5 ; 8e jour : 122,5.

Sujet 1078, poids 1.460 gr. :

Temps zéro : 102,5 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 105 ; 2e jour : 157,5 ; 3e jour : 245 ; 4e jour : 257,5 ; 5 jour : 189 ; 6e jour : 125.

Sujet 1130, poids 1.690 gr. :

Temps zéro : 122,5 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 150 ; 2e jour : 215 ; 3e jour : 232,5 ; 4e jour : 165 ; 5e jour : 152,5 ; 6e jour : 132,5 ; 7e jour : 109 ; 8e jour : 125.

4. *Injection de 10 mg. d'ovocycline P au temps zéro* en un à dix points différents

Sujet 1076, poids 1.830 gr., injecté en deux points différents :

Temps zéro : 105 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 182,5 ; 2e jour : 400 ; 3e jour : 675.

Sujet 1102, poids 1.850 gr., injecté en dix points différents :

Temps zéro : 107,5 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 152,5 ; 2e jour : 496,6 ; 3e jour : 683,5 ; 4e jour : 675,2 ; 5e jour : 570,5 ; 6e jour : 391 ; 7e jour : 305 ; 8e jour : 185 ; 9e jour : 137,5.

Sujet 1102 (2e fois), injecté en dix points différents :

Temps zéro : 95 mg. p. 1.000 ; 2e jour : 490 ; 3e jour : 535 ; 4e jour : 547,5 ; 5e jour : 400.

Sujet 1113, poids 1.820 gr., injecté en dix points différents :

Temps zéro : 117,5 mg. p. 1.000 ; 1er jour : 237,5 ; 4e jour : 870 ; 5e jour : 809 ; 6e jour : 487 ; 7e jour : 280 ; 9e jour : 139.

L'examen de ces résultats nous permet de tirer les *conclusions* suivantes :

1) Les réponses de la calcémie aux *différentes doses* d'hormone sont nettement *différentes*. Elles traduisent la mise en œuvre d'un mécanisme obéissant à des *lois quantitatives*.

2) Ce mécanisme ne répond pratiquement pas à la dose de 1 milligramme, peu à 2 mg., nettement à 5 mg., fortement et rapidement à 10 mg. Dans ce dernier cas, la calcémie monte de plus du double de sa valeur initiale en 24 heures, elle quadruple ou quintuple en 48 heures. Le début de la montée se situe vers la 8e ou la 10e heure.

3) L'action d'une dose unique de folliculine sur la calcémie se traduit par une *courbe en cloche* (cf. fig. 1). La calcémie reprend sa valeur initiale après des délais de 5 jours pour 2 mg., 7 à 9 jours pour 5 mg., 11 à 13 jours pour la dose de 10 mg. d'ovocyline P.

4) La *dissémination* de la dose en de nombreux points ne semble pas affecter grandement la réponse de la calcémie.

B. **Action de doses répétées de dipropionate d'œstradiol sur la calcémie.**

Cette étude a été entreprise chez le Canard et le Pigeon au repos sexuel. Le sang fut prélevé à l'occasion d'autopsies d'animaux sacrifiés après des injections quotidiennes de dipropionate d'œstradiol, pendant des temps variables. Nous avons exprimé sous forme de courbes l'évolution du phénomène. Les points qui ont servi au tracé des courbes (fig. 2) représentent les valeurs moyennes des calcémies établies avec les diverses doses.

Voici les résultats obtenus :

a) Chez le pigeon (30 sujets) :

I. — *Pigeons témoins :*

Sujet P 8,	mâle castré,	Calcémie en	mg. ‰	95
Sujet P 9	—	—	—	105
Sujet P 10	— normal	—	—	110
Sujet P 11	—	—	—	110
Sujet P 81	—	—	—	135
Sujet P 38	femelle	—	—	120
Sujet P 39	—	—	—	110
			Moyenne :	112

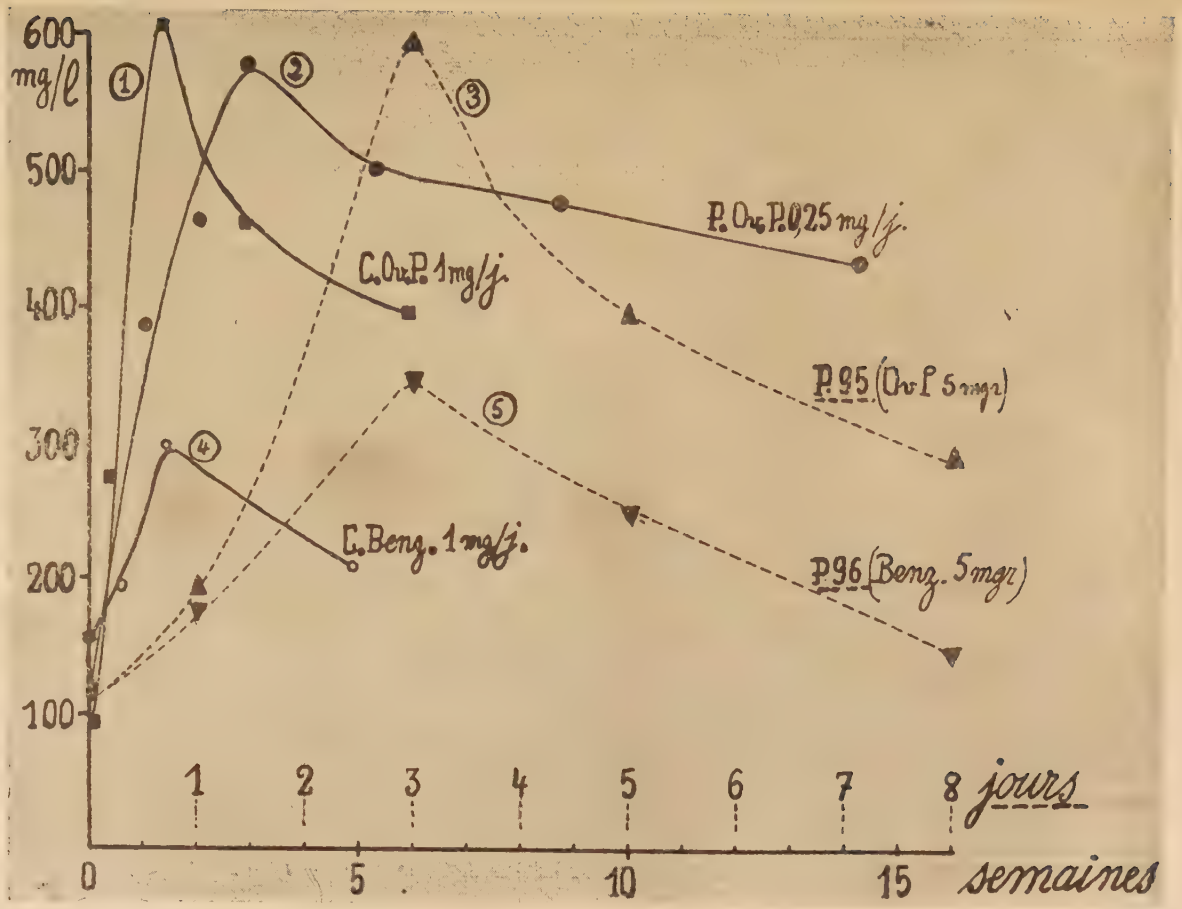

600
mg/l
500
400
300
200
100
1
2
3
4
5
P. Ov. P. 0,25 mg/j.
C. Ov. P. 1 mg/j.
P. 95 (Ov. P. 5 mgr.)
C. Benz. 1 mg/j.
P. 96 (Benz. 5 mgr.)
1
2
3
4
5
6
7
8
jours
0
5
10
15
semaines

FIGURE 2

II. — *Pigeons injectés de 0,25 mg. d'ovoc. P par jour pendant sept jours :*

Sujet P 58 femelle	Calcémie	en mg. ‰	475
Sujet P 60 mâle adulte	—	—	320
Sujet P 61 —	—	—	420
Sujet P 62 mâle impubère	—	—	360
Sujet P 63 femelle	—	—	355
		Moyenne	386,5

III. — *Pigeons injectés de 0,25 mg. d'Ovoc. P par jour pendant quinze jours :*

Sujet P 13 mâle castré,	Calcémie	en mg. ‰	450
Sujet P 53 mâle adulte	—	—	565
Sujet P 54 femelle adulte	—	—	375
Sujet P 55 mâle adulte	—	—	430
		Moyenne	455

IV. — *Pigeons injectés de 0,25 mg. d'Ovoc. P par jour pendant vingt jours :*

Sujer P 40, fem. adulte,	Calcémie	en mg. ‰	535
Sujet P 41 —	—	—	640
Sujet P 34 —	—	—	490
Sujet P 73 mâle adulte	—	—	635
Sujet P 74 —	—	—	632,5
		Moyenne	586,5

V. — *Pigeons injectés de 0,25 mg. d'Ovoc. P par jour pendant trente jours :*

Sujet P 7, mâle castré, Calcémie en mg. ‰		550
Sujet P 6	— — —	450
Sujet P 45 femelle adulte	— —	490
	Moyenne	500

VI. — *Pigeons injectés de 0,25 mg. d'Ovoc. P par jour pendant soixante jours :*

Sujet P 1, mâle castré, Calcémie en mg. ‰		545
Sujet P 2	— — —	430
Sujet P 3	— — —	480
	Moyenne	480

VII. — *Pigeons injectés de 0,52 mg. d'Ovoc. P. par jour pendant cent jours :*

Sujet P 4, mâle castré, Calcémie en mg. ‰		450
Sujet P 5	— —	430
Sujet P 59, femelle adulte	—	425
	Moyenne	435

b) Chez le canard :

I. — *Canards injectés 1 mgr. d'Ovoc. P par jour :*

Sujet 1084,	témoin,		Calcémie en mg. ‰	95
Sujet 1089,	injecté	5 jours	—	272,5
Sujet 1074	—	10 —	—	610
Sujet 1084	—	20 —	—	450
Sujet 1087	—	42 —	—	392,5
Sujet 1085	—	90 —	—	680

II. — *Canards injectés tous les deux jours de 10 mg. d'Ovoc. P par jour pendant des temps variables.* Cette expérience était destinée à fixer le taux maximum de la calcémie que l'on pouvait obtenir.

Sujet 1127, temps zéro : 125 mg. ‰ (3 injections en tout). — 1er jour : 195 ; 2e jour : 385 ; 3e jour : 540 ; 4e jour : 782 ; 5e jour : 907,5 ; 6e jour : 981 ; 7e jour : *1.040* ; 8e jour : 645 ; 9e jour : 420 ; 10e jour : 292,5 ; 11e jour : 190 ; 12e jour : 175 ; 13e jour : 277 ; 14e jour : 175 ; 15e jour : 171 ; 16e jour : 140 ; 17e jour : 99 ; 18e jour : 123 ; 19e jour : 130.

Sujet 1169, temps zéro : 125 mg. ‰ (10 injections en tout). — 2e jour : 235 ; 4e jour : 252,5 ; 6e jour : 640 ; 8e jour : 944 ; 10e jour : 1.035 ; 12e jour : *1.040* ; 14e jour : 830 ; 16e jour : 865 ; 18e jour : 530 ; 20e jour : 420.

III. Interprétation des résultats.

L'examen des résultats énumérés permet d'énoncer que :

1) L'injection de *doses quotidiennes de folliculine* détermine chez le Pigeon et le Canard une *augmentation importante et durable de la calcémie.*

2) Chez le Pigeon, pour la dose employée, le *maximum* du taux de la calcémie se situe au voisinage du 20e jour. Puis le taux du calcium sérique baisse lentement tout en se maintenant à un taux élevé pendant plus de 100 jours.

Chez le Canard, l'injection de 1 mg. d'Ovoc. P permet d'obtenir une action du même ordre sur la calcémie (exception faite pour le sujet 1085). Le maximum se situe vers le 10e jour.

3) Les *doses massives et répétées* d'ovoc. P nous ont permis d'obtenir dans deux cas une calcémie de 1.040. Ce chiffre, qui est peut-être un « plafond », n'a pu être, chez le sujet 1169, ni dépassé ni maintenu, malgré la poursuite des injections. La calcémie baissa et tomba de 1.040 à 420 en huit jours.

4) Dans les deux espèces utilisées, la réponse de la calcémie se traduit donc non pas par une courbe progressive atteignant un maximum stable, comme cela pourrait être le cas, mais toujours par une *courbe en cloche* présentant un maximum. L'aspect général de la courbe est en 1/2 M (cf. fig. 2).

Chapitre II

Action de la folliculine sur le système osseux

"Ossification folliculinique"

I. **Historique.**

Dans des travaux récents, il a été montré que le système osseux est nettement influencé, chez certains animaux, par l'hormone sexuelle femelle. Cette relation fut découverte chez les Oiseaux par Kyes et Potter. Ils signalèrent en 1934 que, chez le Pigeon en *activité sexuelle,* les os des mâles renferment toujours une moelle abondante tandis que ceux des femelles sont *pleins.* Il existe, chez les femelles, des modifications de la moelle osseuse *parallèles à l'activité ovarienne.* Quand le plus gros follicule a un diamètre inférieur à 2 mm., la cavité médullaire ne contient que de la moelle. Lorsque le follicule le plus évolué atteint 4,5 mm., la moelle commence à être envahie de travées serrées d'os médullaire, celles-ci d'ailleurs disparaissent après la ponte. En 1939, Kirschbaum et Pfeiffer décrivirent une hyperossification squelettique saisonnière chez le Moineau femelle pendant la période de l'activité sexuelle.

Benoit, Grangaud et Mlle Sarfati obtinrent, en 1941 le même résultat chez la Cane domestique sexuellement activée par l'éclairage artificiel.

Zondek, en 1937, chez le Poulet, Pfeiffer et Gardner en 1938, chez le Pigeon, observèrent que des injections entretenues de folliculine à des mâles entraînent une néoformation osseuse dans les es-

paces médullaires et corrélativement une augmentation de la calcémie. La folliculine n'augmente pas seulement la calcémie mais produit une *hyperplasie osseuse médullaire*. Ces résultats furent confirmés en 1939 par Landauer, Pfeiffer, Gardner et Man chez le Poulet et, en 1941, par Benoit, Messerschmitt et Grangaud chez le Canard domestique.

II. **Recherches personnelles.**

Nous avons repris l'étude détaillée de l'action de la folliculine sur le système osseux. Nous avons tenté en particulier de préciser l'action produite par l'injection de *doses différentes* d'hormone femelle et les variations de réaction suivant l'*âge* et le *sexe* des sujets utilisés.

1° EXPERIENCES.

Ces recherches furent entreprises sur quatre lots de Pigeons :

Lot A

Le premier lot fut constitué par 17 mâles et 1 femelle adultes, castrés, de même race, de poids à peu près semblables compris entre 350 et 400 gr. Ces animaux furent injectés quotidiennement de 0,25 mg. de dipropionate d'œstradiol pendant des temps variables et sacrifiés après 7, 15, 30, 60 et 100 jours de traitement folliculinique. Trois pigeons servirent de témoins.

Ce premier lot, homogène, de sujets aussi comparables entre eux que possible, fut destiné à l'étude des réponses du tissu osseux à des *traitements folliculiniques de durées variables.*

Lot B

Le deuxième lot fut, au contraire, constitué de sujets d'âge et de sexe différents : 4 pigeons impubères âgés de 1 à 2 mois, 6 mâles adultes, 12 femelles adultes. Tous ces animaux furent injectés de 0,25 mg. par jour de dipropionate d'œstradiol pendant 15 à 20 jours. Nous nous sommes proposé, dans ce second lot, de rechercher les variations possibles de l'ostéogenèse *suivant l'âge et le sexe* des sujets employés.

Lot C

Quant au troisième lot, constitué de 7 pigeons femelles adultes injectées de doses variables de folliculine, il fut destiné à l'étude des variations de l'ostéogenèse *avec la dose d'hormone employée* et du *seuil d'action* de la folliculine.

Lot D

Constitué de 8 femelles adultes, ce lot fut destiné à l'étude de l'*involution de l'os folliculinique.*

A l'autopsie, tous les principaux os furent prélevés, sciés longitudinalement, traités 24 heures par la potasse à 2 %, débarrassés de leur moelle par centrifugation et blanchis à l'eau oxygénée. Dans chaque cas, un fragment de fémur et de tibia fut fixé au Bouin pour l'examen histologique. Du sang fut également prélevé pour la détermination de la calcémie.

2° RESULTATS DES EXPERIENCES.

Lot A. — Réponse morphologique des os selon la durée du traitement folliculinique.

La folliculine produit une action ostéogénétique qui se manifeste macroscopiquement entre le 4e et le 5e jour au niveau des fémurs, des tibias, des cubitus et des radius. Elle est très nette au 7e jour. Elle débute simultanément au niveau de ces quatre os mais avec des intensités variables. Dans tous les cas, la substance osseuse néoformée se présente sous le même aspect. Elle apparaît au début sous forme de très fines *granulations blanchâtres* tapissant la face interne de la paroi osseuse diaphysaire ou hérissant les travées d'os spongieux des épiphyses. Puis ces petites granulations osseuses s'anastomosent et forment un *réseau de travées osseuses* à mailles visibles à l'œil nu. Ces travées envahissent progressivement la cavité médullaire. Plus tard, les travées s'épaississent, les mailles du réseau se resserrent. L'os prend alors un *aspect éburné*, véritable pièce d'ivoire.

Dans ses détails, l'ostéogenèse folliculinique présente des caractères particuliers selon les pièces osseuses envisagées :

Au niveau du fémur : Dès le 4e et 5e jour, l'os néoformé apparaît en abondance simultanément au niveau de la diaphyse et des deux épiphyses. Après 15 jours de traitement folliculinique, la ca-

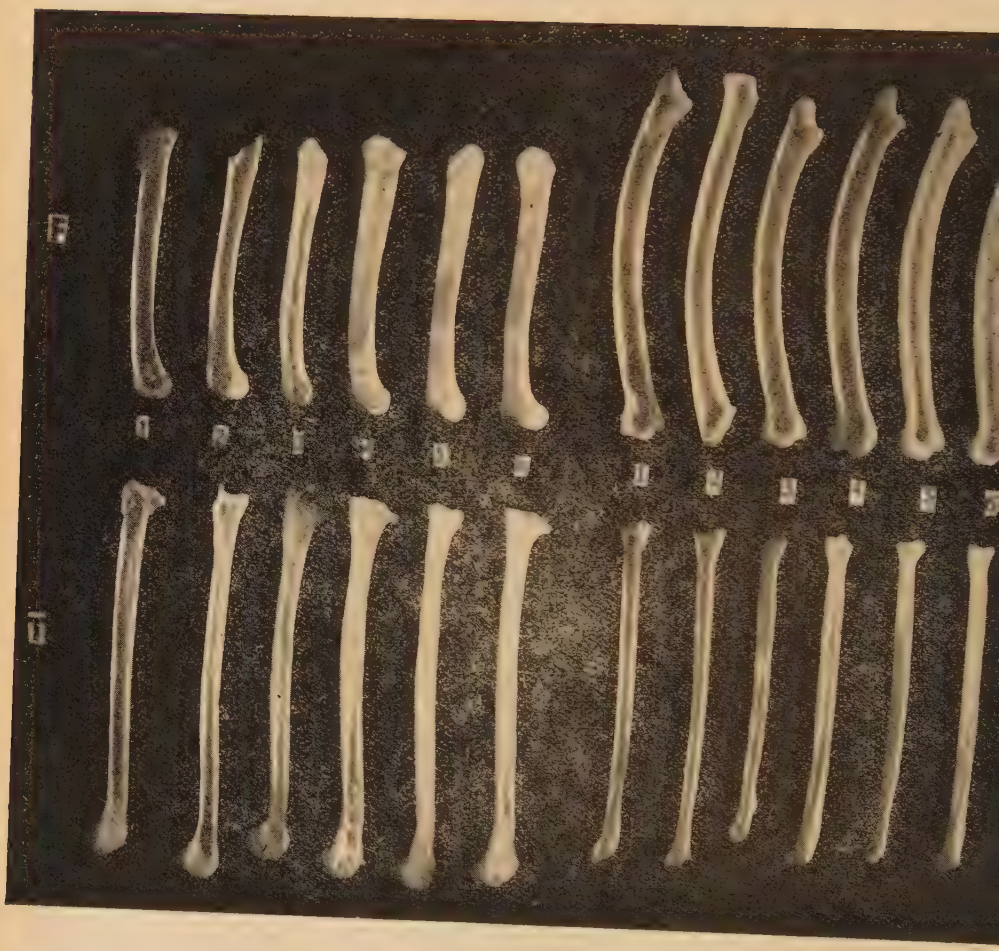


FIGURE 3

Fémurs, Tibias, Radius et Cubitus (fendus et préparés à sec) de Pigeons injectés de : (2) 0,25 mg. d'ovocycline P pendant 7 jours, (3) 15 jours, (4) 30 jours, (5) 60 jours, (6) 100 jours. (1) Témoin.

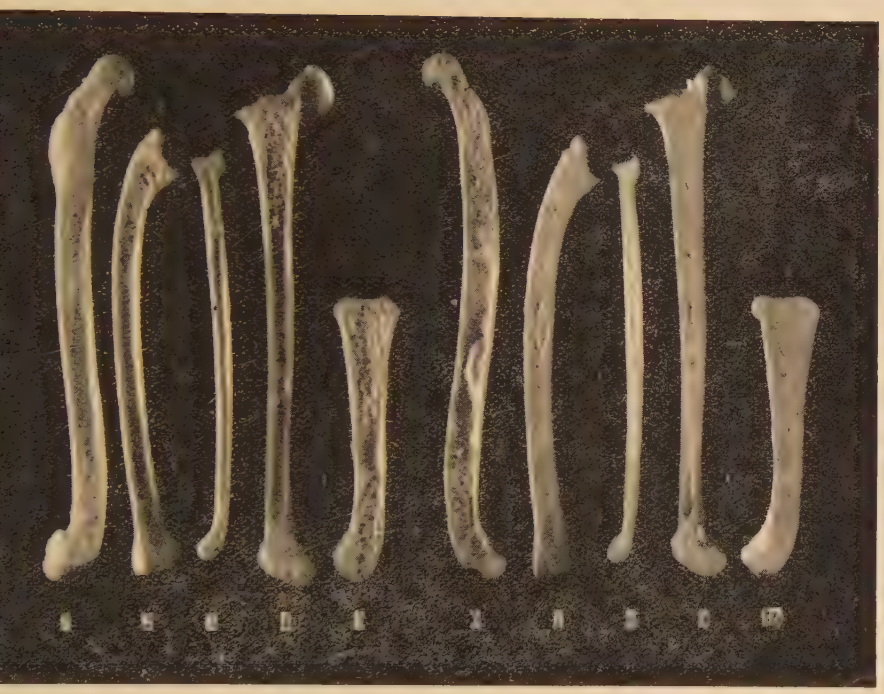


FIGURE 4

Humérus, Cubitus, Radius, Tibias, Fémurs d'un Canard témoin (1, 2, 3, 4, 5) et d'un Canard injecté de 1 mg. d'ovocycline P par jour, pendant 73 jours (6, 7, 8, 9, 10).

vité médullaire est en grande partie comblée. L'os présente un aspect éburnéen après 30 jours d'injections quotidiennes de dipropionate d'œstradiol.

Au niveau du tibia : la substance osseuse néoformée apparaît précocement au niveau de l'épiphyse supérieure et de la moitié supérieure de la diaphyse. Lorsque la cavité médullaire de ces régions est comblée (vers le 30e jour), la moitié inférieure est envahie à son tour lentement de haut en bas. La cavité médullaire du tibia n'est obturée en totalité qu'après 60 jours. Il est intéressant de dire ici que la moitié supérieure du tibia normal renferme une moelle plus riche en éléments hématopoïétiques que l'extrémité inférieure.

Au niveau du radius : le comportement de cet os rappelle celui du fémur, mais il se comble beaucoup plus lentement. La cavité médullaire radiale a entièrement disparu après 60 jours d'injections.

Au niveau du cubitus : les phénomènes ostéogénétiques sont plus lents et moins complets dans le cubitus. La cavité médullaire se réduit notablement, sans jamais s'obturer complètement.

Au niveau de l'humérus : l'humérus, os pneumatique, ne se modifie pas beaucoup au début, mais chez les sujets injectés pendant plus de 30 jours il n'est pas rare de voir de petits dépôts peu étendus, bien localisés, d'os néoformé, siégeant soit au milieu de la diaphyse soit au niveau des épiphyses.

Au niveau des autres os longs tels que les *métatarsiens,* on n'observe pas au début de modifications

macroscopiquement visibles. Mais, après 100 jours d'injections, on constate un épaississement net de la corticale sans toutefois que la cavité médullaire soit envahie par des spicules osseux.

Les *os plats* comme le bréchet présentent aussi, à la longue, des modifications nettes, invisibles au cours du premier mois. Entre le 60e et le 100e jour d'injections d'ovocycline P, les travées de l'os spongieux se hérissent de granulations, le diploé se comble, les tables s'épaississent progressivement.

En définitive, l'action prolongée de la folliculine entraîne des *modifications profondes de tout le squelette*. Les os longs des membres réagissent rapidement et intensément, les autres os plus lentement et plus discrètement, d'une manière qui échappe le plus souvent à un examen macroscopique superficiel.

Notons, à propos des os longs des membres, deux particularités intéressantes sur lesquelles nous reviendrons plus tard. Les os longs à évolution plus rapide sont ceux qui contiennent une moelle rouge et qui sont plus riches en éléments hématopoïétiques (fémur, tibia, radius, cubitus). En outre, ces mêmes os, qui atteignent leur maximum d'hyperossification après 60 jours de traitement folliculinique, présentent ensuite une *décalcification spontanée, malgré la continuation des injections.*

Lot B. — Variations de l'action ostéogénétique suivant l'âge et le sexe.

Les résultats obtenus chez les Pigeons du lot A (adultes castrés) furent *très homogènes*. Au contraire, l'étude faite sur les Pigeons du lot B (jeunes, mâles et femelles adultes) nous révéla des *variations importantes* de l'action ostéogénétique de la folliculine suivant le sexe et l'âge des individus considérés.

a) *Variations de l'action ostéogénétique de la folliculine chez le Pigeon avec le sexe de l'animal considéré.*

Cette expérience fut réalisée sur six mâles adultes normaux en activité sexuelle et six femelles adultes au repos sexuel depuis plusieurs semaines (l'état de l'ovaire fut vérifié par laparotomie). Ces animaux furent injectés quotidiennement de 0,25 mg. d'ovocycline P. Nous avons pu observer que *constamment* les femelles présentaient, au niveau des fémurs, tibias, radius et cubitus, une hyperossification beaucoup plus importante que celle des mâles correspondants. Dans tous les cas observés, les femelles adultes avaient une calcémie supérieure à celle des mâles. Les résultats figurent au tableau donné dans le paragraphe suivant (cf. fig. 8).

La présence du *testicule semble freiner*, au début du moins, la réponse de l'organisme au dipropionate d'œstradiol, car les mâles castrés du lot A répondent, approximativement, à une même dose

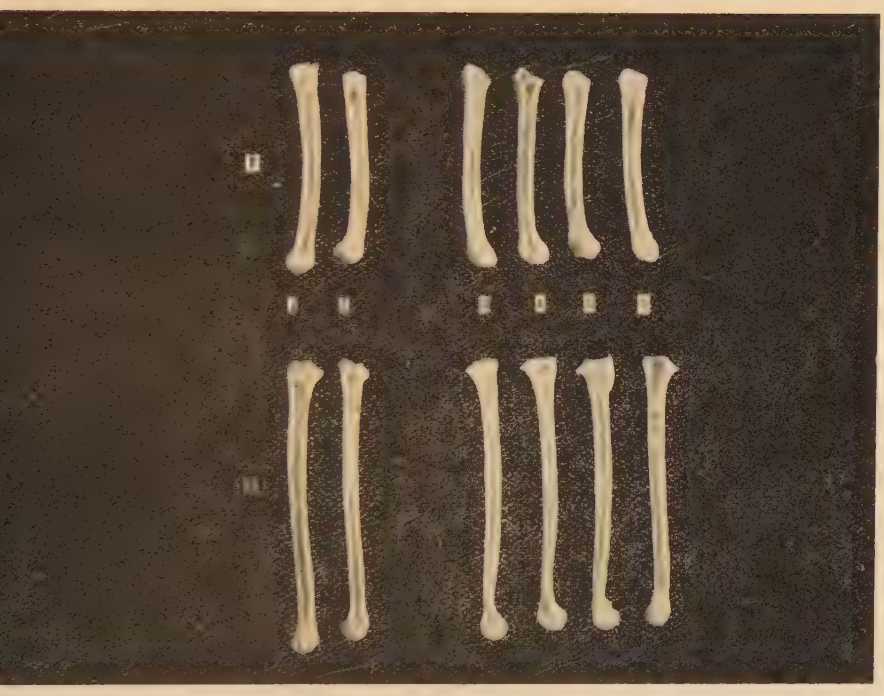


FIGURE 6

Fémurs et Tibias (fendus et préparés à sec) des sujets infectés de : (1) 0,25 mg. de folliculine pendant 15 jours, (2) 0,25 mg. de folliculine + 5 mg. de stérandryl pendant 15 jours, (3) 0,25 mg. de folliculine pendant 20 jours, (4) 0,25 mg. de folliculine + 2,5 mg. de stérandryl pendant 20 jours, (5) 0,25 mg. de folliculine + 5 mg. de stérandryl pendant 20 jours, (6) 5 mg. de stérandryl pendant 20 jours.

de folliculine comme les femelles du lot B. Ces résultats avaient déjà été observés par Gardner et Pfeiffer chez la Souris.

Il nous a paru logique d'essayer de reproduire expérimentalement, par l'*injection simultanée de folliculine et de testostérone,* ces différences d'ostéogenèse observées.

Nous avons injecté un lot de six femelles adultes de 0,25 mg. d'ovocycline P par jour pendant vingt jours. Deux d'entre elles reçurent, en outre, 2,5 mg. de stérandryl ; deux autres, 5 mg. de stérandryl. Un fémur fut prélevé et préparé à sec selon la technique déjà citée, l'autre fémur servit au dosage du Calcium. La teneur en Calcium du fémur fut ramenée au kilo d'animal (cf. fig. 6).

Voici les résultats obtenus :

SUJETS	Calcium du fémur 1 kg. poids du corps (Chiffres moyens)
1. — 2 pigeons injectés de 0,25 mg. Ovoc. P. par jour pendant 20 jours.	0 gr. 721
2. — 2 pigeons injectés de 0,25 mg. Ovoc. P. par jour + 2,5 mg. Stérandryl par jour, pendant 20 jours	0 gr. 701
3. — 2 pigeons injectés de 0,25 mg. Ovoc. P. par jour + 5 mg. Stérandryl par jour, pendant 20 jours	0 gr. 625

Les fémurs des Pigeons injectés de 0,25 mg. d'ovocycline P et de 5 mg. de stérandryl possèdent donc en moyenne *96 mg.* de Calcium *en moins* que ceux des Pigeons témoins injectés seulement de folliculine. La *testostérone freine* nettement l'action ostéogénétique de la folliculine.

Dans les expériences d'injection de folliculine à des mâles adultes, l'action freinatrice du testicule ne s'observe qu'au début du traitement folliculinique. Par la suite, la « castration physiologique » qui résulte de la mise au repos de l'hypophyse supprime la production de testostérone et, par conséquent, l'antagonisme. Nos expériences nous ont montré en outre que, par rapport aux sujets étudiés en été, les Pigeons traités au printemps, époque à laquelle on sait que l'activité testiculaire est maximum, présentent une moindre hyperossification à la suite du traitement folliculinique.

b) *Variations de l'action ostéogénétique de la folliculine avec l'âge des sujets.*

D'une façon générale, les Pigeons adultes ou prépubères réagissent beaucoup plus nettement que les jeunes sujets. En 15 jours d'injections quotidiennes de 0,25 mg., nous observons chez les adultes que la cavité fémorale est complètement ou aux trois quarts comblée, que le tiers supérieur du tibia est presque obturé, que le radius et le cubitus présentent une ostéogenèse nette. Chez les *impubères,* l'hyperossification est *bien moins importante.* Le fémur possède une corticale tout au plus épaissie. Le

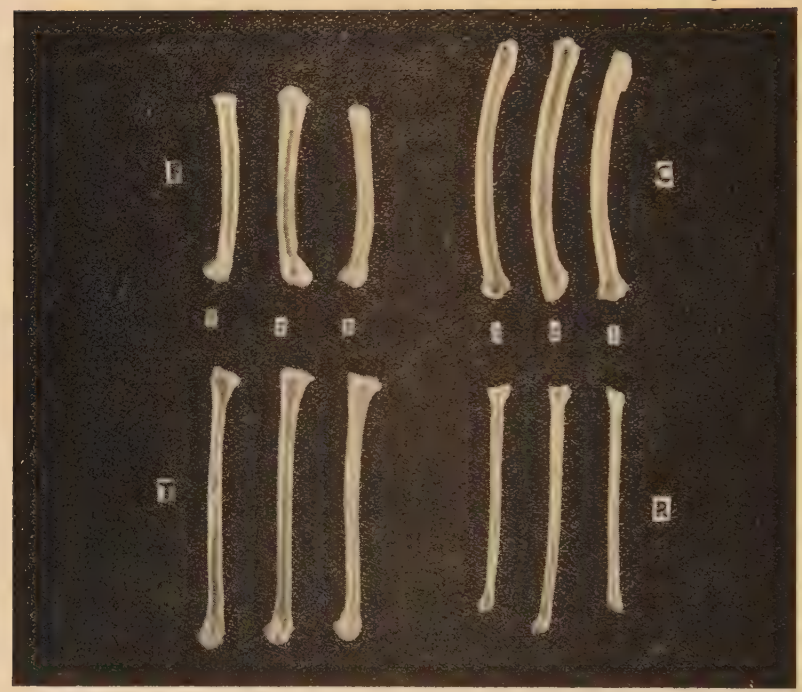


FIGURE 7

Fémurs, Tibias, Radius, Cubitus de Pigeons injectés de 0,25 mg. d'ovocycline P par jour pendant 15 jours : (1) impubère, (2) mâle adulte, (3) femelle adulte.

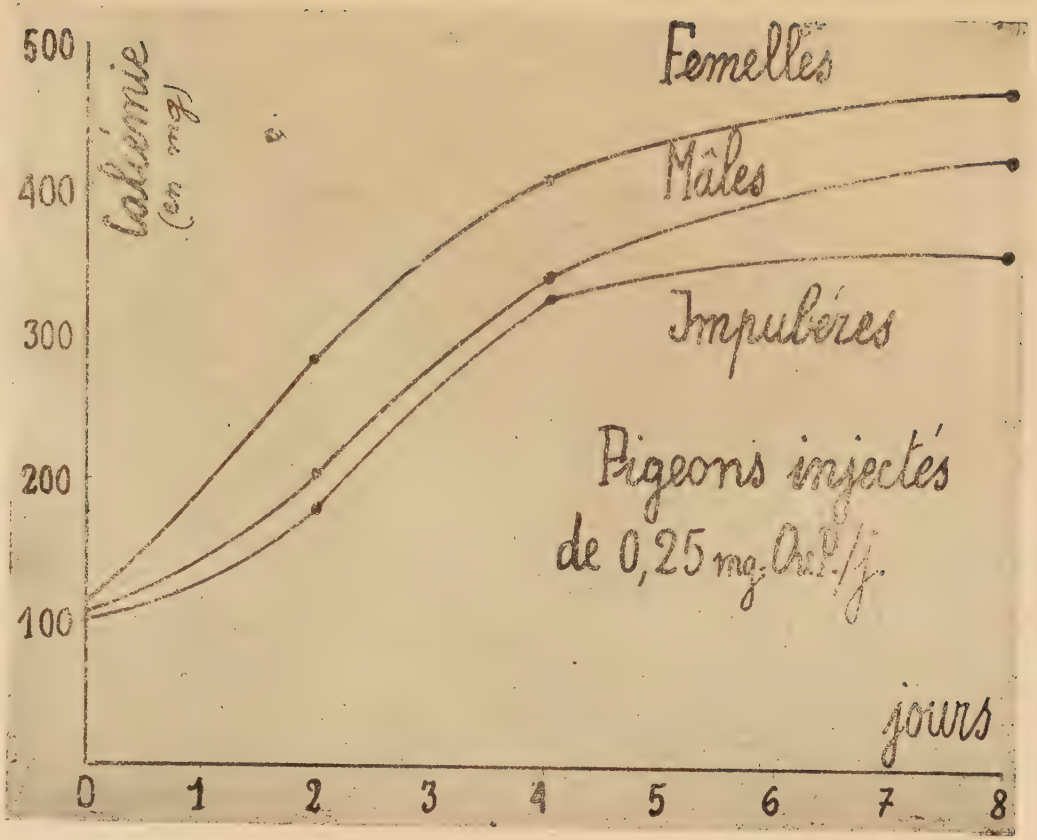

500
400
300
200
100
Calcémie (en mg%)
Femelles
Mâles
Impubères
Pigeons injectés
de 0,25 mg. Ox.P./j.
jours
0
1
2
3
4
5
6
7
8

FIGURE 8

tibia ne présente qu'un ou plusieurs petits amas bien limités d'os néoformé, saillants dans la cavité médullaire et siégeant soit au niveau de l'épiphyse, soit au niveau de la diaphyse. Au niveau du cubitus et du radius, l'ostéogenèse est pratiquement inexistante (Cf. fig. 7).

Par conséquent, l'âge des sujets a une importance qu'il ne faut pas négliger. L'action hypercalcémiante subit la même influence et semble pouvoir traduire numériquement l'importance du phénomène. Le taux de la calcémie normale des femelles est multiplié par 4, celui des impubères par 3 seulement. Les résultats indiqués dans le tableau suivant permettent de se faire une idée des variations dans les réponses des différents sujets.

PIGEONS injectés 0,25 mg. par jour Ovoc. P. pendant 15 jours	CALCEMIE EN MG. POUR 1.000			
	Départ	2 j.	4 j.	8 j.
1. Femelles adultes au repos sexuel : moyenne des trois sujets	116	285	410	475
2. Mâles adultes en activité sexuelle : moyenne des trois sujets	110	206	345	420
3. Impubères : moyenne des trois sujets	106	180	332	362

On voit nettement que la réponse de la calcémie des impubères est inférieure à celle des adultes ; que celle des mâles se rapproche avec le temps de celle des femelles adultes (Cf. fig. 8).

Lot C. — Variations de l'action ostéogénétique de la folliculine suivant les doses employées. Existence d'un seuil d'action.

Cette expérience a été réalisée chez des femelles adultes au repos sexuel, injectées quotidiennement de doses constantes pour un même sujet, ces doses variant entre 0,02 mg. et 0,50 mg. Nous avons étudié les variations de la calcémie et de l'ostéogenèse.

Les résultats figurent dans le tableau suivant :

SUJETS	CALCEMIE 0/00
P 84. — Témoin	130
P 85. — Injecté 0,02 mg. par jour pendant 15 jours	130
P 90. — Injecté 0,03 mg. par jour pendant 15 jours	125
P 91. — Injecté 0,04 mg. par jour pendant 15 jours	190
P 92. — Injecté 0,06 mg. par jour pendant 15 jours	250
P 49. — Injecté 0,1 mg. par jour pendant 15 jours	312
P 50. — Injecté 0,2 mg. par jour pendant 15 jours	402
P 51. — Injecté 0,5 mg. par jour pendant 15 jours	646

Au niveau des os on observe un parallélisme du même ordre entre la dose d'hormone employée et l'intensité de l'ostéogenèse. On l'apprécie particulièrement bien au niveau des fémurs et des tibias (Cf. fig. 9).

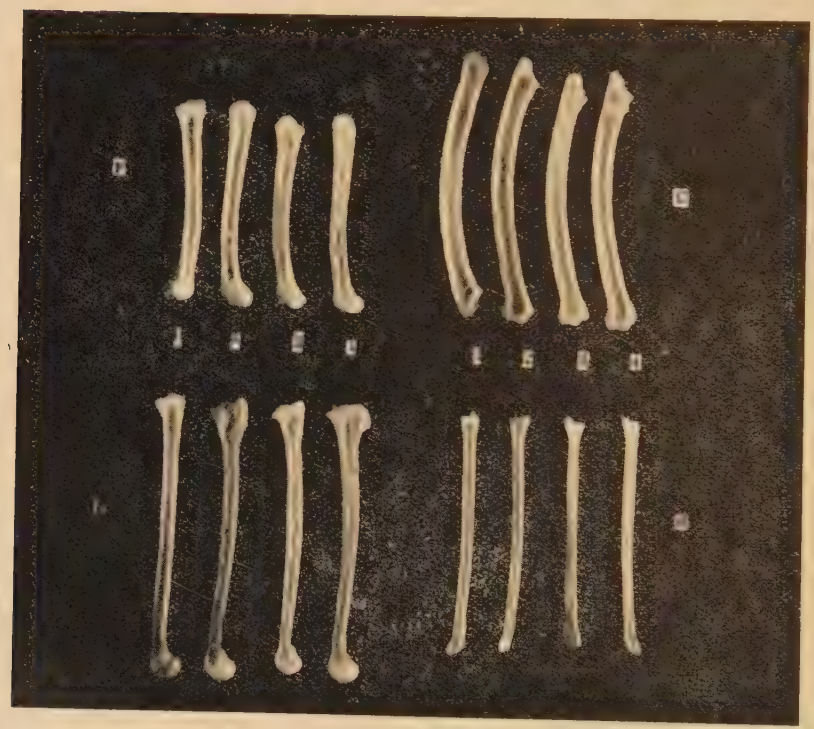


FIGURE 9

Fémurs, Tibias, Radius et Cubitus de Pigeons femelles injectés respectivement de : (1) 0,06 mg., (2) 0,10, (3) 0,20, (4) 0,30 mg. d'ovocycline P par jour pendant 15 jours.

Au-dessous de 0,04 mg. d'ovocycline P par jour, la *calcémie ne répond pas* et on n'observe *aucune trace d'os néoformé*. L'action ostéogénétique de la folliculine débute avec l'injection quotidienne de 0,04 mg. de dipropionate d'œstradiol. Tibias et fémurs présentent quelques rares petites granulations d'os néoformé très disséminées. Le Pigeon ayant reçu 0,06 mg. de folliculine présente sur les surfaces internes des diaphyses un semis de granulations encore indépendantes les unes des autres mais très nombreuses. Sur les tibias et fémurs de l'animal recevant 0,1 mg., les granulations sont volumineuses et distribuées en amas confluents. Chez les pigeons recevant 0,2 et 0,5 mg. de folliculine, les fémurs et tibias sont respectivement à moitié et complètement comblés.

L'examen de ces résultats nous permet de tirer les conclusions suivantes :

1) L'intensité de l'ossification folliculinique est *fonction de la dose quotidienne d'hormone employée*. Elle traduit la mise en œuvre d'un mécanisme obéissant à des *lois quantitatives*.

2) Il existe chez le Pigeon un *seuil d'action* de la folliculine situé entre 30 et 40 γ de dipropionate d'œstradiol par jour.

3) *L'hypercalcémie paraît refléter l'intensité du processus ostéogénétique*. Elle le précède et l'extériorise et permet de juger l'efficacité de l'hormone femelle employée.

Lot D. — Cessation de l'action de la folliculine et décalcification.

Nous venons de voir que, sous l'action d'injections quotidiennes de folliculine, le squelette se charge d'os néoformé qui envahit la cavité médullaire des os longs comme les fémurs, tibias, radius et cubitus. Que devient cette néoformation osseuse lorsqu'on cesse les injections d'hormone ? La nécessité de suivre l'involution, si elle a lieu, de l'os néoformé s'imposait. Dans ce but, nous avons injecté quotidiennement de 0,25 mg. de dipropionate d'œstradiol pendant 20 jours, huit pigeons femelles adultes de même poids, puis nous avons cessé le traitement folliculinique et sacrifié les animaux respectivement le lendemain, puis 5, 6, 7, 8, 10, 15 et 20 jours après la dernière injection d'hormone.

Nous avons constaté que l'os néoformé disparaît rapidement au niveau de toutes les pièces osseuses où il s'était accumulé. Cette résorption osseuse débute simultanément au niveau de tous les os et s'effectue partout de la même façon. Les mailles des travées osseuses s'agrandissent, l'os néoformé semble fondre. Cette résorption ne devient apparente macroscopiquement qu'entre le 5e et le 6e jours. Elle présente un maximum d'intensité entre les 7e et 9e jours qui suivent l'arrêt du traitement folliculinique. Après dix jours, la cavité médullaire, qui était complètement obturée par de l'os nouveau, s'est reconstituée. Il ne persiste plus que quelques granulations sur la paroi interne de la diaphyse. Quinze

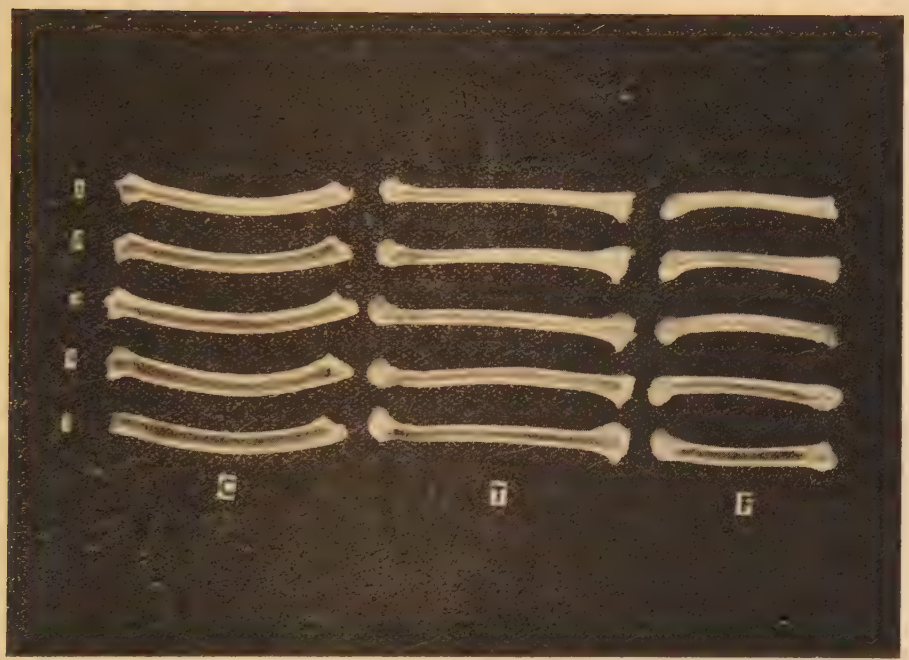


FIGURE 10

Cubitus, Tibias et Fémurs de Pigeons injectés de 0,25 mg. d'ovocycline P par jour pendant 20 jours et sacrifiés respectivement : (1) le lendemain, (2) 5 jours, (3) 8 jours, (4) 10 jours et (5) 20 jours après l'arrêt des injections de folliculine.

jours après l'arrêt des injections de folliculine, l'os a pratiquement repris un aspect normal (Cf. fig. 10).

Corrélativement, la calcémie baisse. De 550 mg. pour 1.000 après 20 jours d'injections, elle tombe à 250 au 5e jour, à 125 au 10e jour après l'arrêt des injections (Cf. fig. 40).

Par conséquent, l'*hyperostéogenèse folliculinique* n'a qu'*une existence éphémère*. Dès que cesse l'action de la folliculine, l'os néoformé s'effondre et *en quinze jours, la pièce osseuse reprend un aspect normal*. Au moment de la destruction de l'os néoformé, la calcémie baisse.

III. **Résumé.**

La folliculine détermine chez le Pigeon une ostéogenèse importante au niveau de tous les os du squelette, mais principalement au niveau des os longs pourvus de moelle hématopoïétique.

L'intensité de l'action ostéogénétique est proportionnelle à la dose de folliculine utilisée. Il existe un seuil d'action situé entre 30 et 40 γ pour le Pigeon.

Pour une même dose de dipropionate, les réponses ne sont pas constantes; elles varient suivant l'âge et le sexe des animaux employés. Les adultes réagissent mieux que les impubères, les femelles et les castrats mieux que les mâles adultes.

L'os constitué sous l'action de la folliculine n'a qu'une existence éphémère. Dès que cesse l'action de la folliculine, l'os néoformé disparaît.

Dans tous les cas, il y a un parallélisme évident entre les doses employées, les valeurs de la calcémie et l'intensité de l'ostéogenèse.

Chapitre III

Etude histologique de l'ossification folliculinique

Etude histologique de l'ossification folliculinique

Nous nous proposons de décrire ici les modifications histologiques que nous avons enregistrées chez le Pigeon folliculinisé (Benoit et Clavert, 1942). Nous avons prélevé des échantillons de tibia (épiphyse et diaphyse) chez tous nos Pigeons traités par la folliculine (0,25 mg. par jour de dipropionate d'œstradiol). Les pièces furent fixées au liquide de Bouin, décalcifiées par l'acide trichloracétique à 5 %, incluses à la paraffine et colorées par les trichromes de Masson, au safran et au bleu d'aniline.

Nous avons ainsi pu obtenir des stades de 2, 5, 7, 15, 30, 60 et 100 jours, pour l'étude de l'*ostéogenèse folliculinique*, et de 5, 8, 10 et 20 jours après l'arrêt des injections d'ovocycline P, pour l'étude de la *décalcification*. Des fragments de tibia furent également prélevés chez des témoins et traités selon la même technique.

Nos recherches histologiques ont donc porté exclusivement sur les tibias. Nous aborderons successivement :

I. *Les phénomènes généraux de l'ostéogenèse folliculinique* et quelques-uns des processus plus particuliers que nous avons été amené à observer.

II. *Les phénomènes de décalcification* consécutifs à l'arrêt des injections de folliculine.

III. *La discussion et l'interprétation des résultats* obtenus.

I. Phénomènes histologiques généraux et particuliers de l'ostéogenèse folliculinique.

1° PHENOMENES GENERAUX.

Les premières modifications causées par la folliculine au niveau du tibia s'observent nettement, dès le deuxième jour, au niveau du tissu médullaire. Les îlots de tissu *hématopoïétique* se sont étendus et les cellules qui les constituent présentent de nombreuses mitoses. Corrélativement, le nombre des *cellules adipeuses* médullaires diminue fortement. La moelle présente une hyperémie intense. Ces premières modifications peuvent être qualifiées de préparatoires à celles de l'ostéogenèse proprement dite.

Les *premières travées osseuses* apparaissent dès le cinquième jour (Cf. fig. 16). L'hyperémie s'est encore accentuée, le tissu hématopoïétique a envahi la presque totalité de la cavité médullaire de l'os, les cellules adipeuses ont presque complètement disparu. Les travées osseuses s'édifient toujours sur des travées ou parois osseuses préexistantes : sur l'os ancien tout d'abord, puis sur les nouvelles travées osseuses elles-mêmes. Elles progressent ainsi, soit par allongement distal soit par bourgeonnement collatéral. Cet os nouveau est de l'*os médul-*

laire du type embryonnaire. Minces au début (30 à 40 μ), ces travées osseuses sont disposées sans ordre ni direction prédominante et forment un réseau à petites mailles. Elles contiennent de nombreuses fibrilles collagènes orientées de préférence dans le sens des travées. Les ostéocytes sont un peu plus volumineux que ceux de l'os ancien. Ces travées osseuses sont *labiles,* surtout au début. Elles sont très vite attaquées par des ostéoclastes qui les détruisent selon la loi bien connue des remaniements incessants de la substance osseuse et des successions constantes de construction et de destruction. L'activité des ostéoclastes d'ailleurs diminue à partir du quinzième jour environ. Les travées continuent à envahir la cavité médullaire et à s'épaissir par apposition de nouvelles couches osseuses. Leur épaisseur passe ainsi de 30 ou 40 μ à 80 ou 100 μ après 60 jours d'injections. Les mailles deviennent de plus en plus serrées. Ces remaniements internes aboutissent à la réalisation d'un *os spongieux* qui, par places, rappelle par sa structure un os haversien (Cf. fig. 22).

Bien que le réseau osseux néoformé s'épaississe progressivement dans son ensemble, il est détruit en maints endroits, mais moins pas ostéoclasie que par *ostéolyse.* Ce phénomène débute après le 60e jour et devient extrêmement net à 100 jours (Cf. fig. 14), *malgré la continuation du traitement folliculinique.*

Les travées osseuses néoformées semblent fondre insensiblement. Cette ostéolyse est surtout impor-

tante aux endroits où les jeunes travées s'insèrent sur l'os ancien. L'os néoformé ne se trouve souvent plus rattaché à la paroi diaphysaire que par un mince pédicule de substance osseuse. A 100 jours, le diamètre des travées est souvent inférieur au diamètre initial.

En définitive, nous assistons, schématiquement, à la *naissance des travées osseuses vers le cinquième jour,* à leur *allongement radiaire* et à leur *épaississement progressif,* puis à leur *résorption,* vraisemblablement *par ostéolyse, malgré la persistance du traitement folliculinique.*

Dans la *substance corticale* de l'os, dès le deuxième jour du traitement, de nombreux canaux de Havers subissent, par *ostéolyse,* un élargissement de leur calibre. De même, des lacunes de Howship se creusent dans le cortex, par *ostéoclasie.*

Nous n'avons jamais observé d'ostéogenèse périostique dans nos expériences sur le Pigeon ni chez le Canard (Benoit, Clavert, 1942) bien que Pfeiffer et Gardner (1938) en aient signalé au niveau du tibia du Pigeon folliculinisé.

2° ETUDE DE QUELQUES PROCESSUS PARTICULIERS.

Au cours de l'évolution que nous venons de décrire, quelques problèmes méritent de retenir successivement l'attention.

α) La construction osseuse.

Les jeunes travées médullaires qui se différencient pendant le premier mois sont entourées d'ostéoblastes nombreux, volumineux, disposés en une assise épithélioïde continue. Le trichrome au bleu décèle entre ces ostéoblastes de nombreuses fibrilles collagènes qui se continuent avec celles qui, sous forme d'un feutrage serré, se trouvent dans la travée même. C'est entre les ostéoblastes et peut-être sous leur influence que s'édifient les fibrilles de la trame osseuse. Dans certaines régions, on voit aisément les prolongements longs et grêles des ostéoblastes se continuer, dans la travée, à l'intérieur de fins canalicules.

L'épaississement progressif des travées se fait par apposition de couches successives de substance osseuse, selon un mécanisme que nous n'avons pas pu suivre histologiquement dans les détails. Cet épaississement est un processus lent. Les ostéoblastes ont perdu leur aspect polyédrique ou globuleux et sont aplatis, en moindre nombre, sur les travées. Nous n'avons pas assisté à la naissance des fibres collagènes et à leur incorporation dans les travées. L'épaississement des travées se fait par dépôt de couches d'épaisseur irrégulière et que l'on distingue aisément les unes des autres. La travée présente en effet de nombreuses lignes de stratification (cf. fig. 22) qui rappellent les lignes de Liesegang et dont le dessin général ressemble à celui d'une agate polie. Dans les espaces intertrabéculaires qui ont pris l'aspect de mailles fermées, l'apposition de nouvel-

les couches osseuses conduit progressivement à la construction d'un os de type haversien. Ces cavités peuvent se combler complètement.

Le trichrome Masson au safran communique aux travées en formation des teintes variées. Le bord des jeunes travées, formé de substance préosseuse, se colore en jaune pâle. La partie axiale se teinte en gris légèrement violacé puis finalement en jaune franc. Les travées violacées sont déjà calcifiées, leur maintien sur les pièces préparées à sec l'atteste.

L'*examen en lumière polarisée* apporte d'intéressantes précisions sur la structure de la charpente fibrillaire des jeunes travées au cours de leur naissance et de leur évolution.

La substance corticale et les travées osseuses anciennes s'éclairent lorsqu'on croise les nicols, en montrant l'alternance bien connue de bandes claires brillantes et de lignes sombres, selon que les fibrilles conjonctives qu'elles renferment sont parallèles ou perpendiculaires (ou très obliques) au plan de la coupe (cf. fig. 24).

Les jeunes travées s'éclairent beaucoup moins vivement et très irrégulièrement ou souvent pas du tout. La disposition lamellaire ne s'y observe que très rarement et encore n'y est-elle qu'esquissée. Les fibrilles collagènes, en effet, bien que nombreuses d'un point de vue absolu, le sont moins que dans le tissu ancien; et surtout elles restent plus indépendantes les unes des autres. La mécanomorphose ne semble pas présider à l'agencement de ces fibrilles

comme elle le fait propablement au niveau de l'os de charpente. Là encore il existe une différence fondamentale entre l'os de charpente et l'os folliculinique spécialement adapté à la fonction de réserve calcique.

b) La destruction osseuse.

En même temps qu'apparaissent, dans les épiphyses ou dans la diaphyse, les premières trabécules, des phénomènes d'ostéolyse et d'ostéoclasie se produisent au niveau du cortex et dans la cavité médullaire.

1° *Au niveau de la substance corticale :*

Des phénomènes d'ostéolyse intracorticale furent observés entre le 2e et le 5e jour chez la majorité des sujets. Quelques canaux de Havers s'élargissent, se détruisent, laissant un véritable « espace de Havers » bordé par la ligne cémentaire de l'ancien système. Alors que le diamètre de canaux de Havers normaux mesure de 7 à 15 μ environ, il pourra s'élargir jusqu'à 20 μ. Ce processus se traduit en outre, dans certains cas, par une limite floue du contour du canal : la substance osseuse s'y montre effilochée (Cet aspect est surtout net chez le Canard - cf. fig. 27). Dans d'autres cas, le contour du canal reste net et il semble que l'ostéolyse s'effectue comme par une simple dissolution de la substance osseuse. Les ostéoclastes sont absents dans les canaux en question. En revanche, ces derniers con-

tiennent fréquemment des capillaires sanguins dilatés et d'assez nombreux éléments médullaires, en particulier des ostéoblastes volumineux, serrés en une couronne qui tapisse la paroi du canal (cf. fig. 20). On sait quel rôle joue l'hyperémie dans l'ostéolyse. Quant aux ostéoblastes, on peut se demander s'ils sont étrangers à la lyse ou s'ils y participent. Les images observées ne permettent pas de se faire une opinion à ce sujet. Rappelons toutefois que certains auteurs ont émis l'idée que les ostéoblastes joueraient peut-être un rôle actif dans l'ostéolyse (Schaeffer, 1916 ; Leriche et Policard, 1926). Ces canaux cessent de s'agrandir entre le 15 et le 30e jour. Ils seront ensuite partiellement comblés par de l'os médullaire qui s'y déposera en couches concentriques. A côté de ces canaux de Havers frappés d'ostéolyse, il en est d'autres qui sont agrandis par ostéoclasie ou même de véritables lacunes de Howship creusées par ostéoclasie (Cf. fig. 28).

La lyse des canaux de Havers pure et simple s'observe surtout au début (2e et 5e jour), l'ostéoclasie est plus tardive et maximale vers le 15e jour. *Ces modifications de la corticale sont fréquentes mais non constantes.*

2° *Au niveau de la cavité médullaire :*

La destruction osseuse revêt deux formes, comme au niveau de la corticale : une par ostéoclasie, une autre par ostéolyse tardive.

L'*ostéoclasie* tient une place importante dans les modifications osseuses entraînées par la folliculine.

Les ostéoclastes sont absents ou rares dans les os normaux. Leur apparition dans les os des sujets folliculinisés est en léger retard sur les autres phénomènes. Chez les sujets traités depuis deux à sept jours, ils sont absents ou peu nombreux. Vers le 15e jour, ils deviennent abondants et on peut assister à leur différenciation aux dépens d'éléments très plats acidophiles (éléments histiocytaires très vraisemblablement). Ils présentent aussi à ce moment leur maximum d'activité.

Vers le 60e jour, par contre, ils ne présentent plus aucun caractère d'activité: ils sont petits, possèdent peu de noyaux et ces derniers sont de taille réduite. Ces petits ostéoclastes ne sont plus accolés aux travées osseuses mais disséminés dans le tissu hématopoïétique.

Les ostéoclastes semblent ainsi avoir une évolution typique, caractérisée par une phase progressive avec un maximum d'activité vers le 15e jour, puis une phase régressive qui se traduit par une réduction du nombre des noyaux et de la taille des plasmodes : il semble qu'il y ait eu fragmentation des ostéoclastes.

L'*ostéolyse des travées* d'os néoformé débute entre 60 et 100 jours de traitement folliculinique et revêt une intensité considérable. Les travées osseuses qui avaient atteint jusqu'à 80 et 100 μ s'amenuisent par endroits (cf. fig. 14).

Voici comment débute cette ostéolyse : les bords des travées osseuses deviennent violet foncé sur quelques μ de profondeur, puis l'os néoformé dis-

paraît. Cette lyse s'observe surtout au niveau des insertions des travées néoformées sur l'os ancien. Dans les cas extrêmes, elles finissent par s'en détacher. Elles sont ainsi libérées dans la cavité médullaire où elles continuent probablement à se lyser.

Ainsi donc, malgré la continuation des injections de folliculine, l'os néoformé se détruit. Ce phénomène ne se fait vraisemblablement que par lyse. En effet, la destruction s'accompagne d'une forte hyperémie et les ostéoclastes sont fort rares.

c) Evolution des éléments médullaires.

Chez le Pigeon normal, la moelle du tibia est très adipeuse, surtout dans la moitié inférieure. Dans l'extrémité supérieure de cet os, entre les cellules adipeuses sont disséminés quelques vaisseaux et des îlots hématopoïétiques, plus abondants près des parois osseuses. Ce sont des îlots érythro et granulopoïétiques de la lignée acidophile.

Chez les sujets injectés, nous avons observé les modifications suivantes : la vascularisation nous a paru augmenter à partir du 2e jour et progressivement pendant le premier mois, pour se maintenir à un degré élevé pendant la suite de l'expérience.

L'érythro et la granulo-poïèse sont nettement activées du 2e au 15e jour, mais surtout dans les régions de l'ostéogenèse, entre les jeunes travées et immédiatement en bordure de la zone qui les circonscrit (cf. fig. 17). Les îlots érythro et granulo-

poïétiques, en prolifération mitotique intense, augmentent de taille et de nombre et confluent en un tissu hématopoïétique à peu près continu où l'on note aussi une augmentation des éléments conjonctifs et des ostéoblastes. Seules les cellules adipeuses diminuent beaucoup de nombre dans ces régions ostéogénétiques. En dehors de ces dernières, dans les territoires remplis par la seule moelle osseuse, quelques cellules adipeuses persistent encore disséminées.

Parallèlement au développement de l'os médullaire nouveau, le tissu adipeux de la moelle rétrocède donc rapidement. Ceci est confirmé par les dosages chimiques des lipides médullaires ainsi que nous le démontrons ailleurs (Benoit, Clavert et Grangaud, 1942).

Après avoir atteint son maximum d'intensité au voisinage du 15e jour, l'hématopoïèse se ralentit considérablement puis se tient à une activité sensiblement égale et plus faible.

Signalons, en passant, que les cellules de la lignée blanche éosinophile sont très souvent accolées en grand nombre aux travées osseuses. Elles en sont généralement séparées par la couche des ostéoblastes mais elles semblent parfois s'appliquer directement sur ces travées. Nous ne nous expliquons pas cette étrange margination.

II. Phénomènes de décalcification consécutifs à l'arrêt des injections de folliculine.

Nous venons de voir que, dans les jours qui suivent l'arrêt des injections de folliculine, l'édifice osseux qui s'était constitué s'effondre rapidement et brutalement. Cette *destruction osseuse* se fait avant tout *par un processus d'ostéoclasie* et accessoirement par un phénomène d'ostéolyse du type que nous venons de décrire précédemment au niveau de l'os médullaire.

Dans les cinq premiers jours qui suivent l'arrêt des injections de folliculine, on assiste à la naissance d'une multitude d'ostéoclastes. Ils semblent se différencier aux dépens d'éléments conjonctifs, très plats, acidophiles et qui se collent aux travées dans le prolongement les uns des autres. Puis ces éléments se fusionnent les uns aux autres en un plasmode allongé, qui devient secondairement globuleux. A ce stade, les noyaux s'hypertrophient et deviennent plus nombreux. Cet état est atteint vers le 6e jour. A partir de ce moment, les ostéoclastes s'appliquent contre les travées osseuses, différencient une bordure en brosse et commencent à effectuer une active résorption (cf. fig. 34).

Vers le 8e jour, de nombreuses travées centrales ont disparu. Il ne persiste plus, à leur ancien emplacement, que de nombreux ostéoclastes volumi-

neux, vacuolaires et même spongieux tant les vacuoles y sont parfois nombreuses, des ostéoblastes qui ont pu échapper à la résorption et se sont libérés, enfin quelques fibrilles conjonctives produisant une légère fibrose médullaire. Le processus de résorption ostéoclasique s'étend de proche en proche et l'on ne voit plus, au 10e jour, que quelques rares travées osseuses folliculiniques le long de la paroi interne de la diaphyse et des travées épiphysaires (cf. fig. 29, 30 et 32).

Les ostéoclastes semblent posséder une affinité spéciale pour l'os médullaire nouveau car lui seul est attaqué. L'os ancien est toujours respecté. De place en place, quelques travées normales disparaissent par un processus d'ostéolyse mais ce phénomène est tout à fait accessoire (cf. fig. 31).

Le tissu médullaire perd en même temps peu à peu de son activité hématopoïétique. Les cellules adipeuses réapparaissent progressivement au fur et à mesure de la disparition des travées osseuses. Vingt jours après la cessation des injections de folliculine, *l'os a repris exactement son aspect initial.*

III. Discussion et interprétation.

Le traitement folliculinique quotidien entraîne donc dans la cavité médullaire du tibia du Pigeon une *forte stimulation de l'hématopoïèse* et une *ostéogenèse prononcée,* compliquée de phénomènes de *résorption osseuse* qui s'accomplit par ostéoclasie et par ostéolyse. La substance corticale de cet os présente, de son côté, de la résorption osseuse (ostéolyse et ostéoclasie) suivie parfois de construction osseuse dans les cavités formées.

Cette ostéogenèse correspond, du point de vue chimique (Benoit, Clavert, Ettori et Grangaud, 1942), à un *emmagasinement considérable de sels de calcium.* Rapporté au poids du corps, le calcium total du fémur augmenta, dans nos expériences, de 269 % en 60 jours chez le Pigeon. Le tissu osseux néoformé constitue donc en quelque sorte un *os de réserve calcique.*

Signalons, en passant, que la folliculine permet d'obtenir *chez certains Mammifères* une ossification de même nature, ainsi que plusieurs auteurs l'ont signalée et que nous l'avons nous-mêmes observé. Mais cette action, qui n'a d'ailleurs pu être obtenue jusqu'à présent que chez le Rat et la Souris, est moins importante que chez les Oiseaux, du double point de vue morphologique et chimique.

L'ostéogenèse obtenue chez les Oiseaux est *purement « médullaire »*. Nous n'avons observé aucune image nous permettant de dire comme Pfeiffer et Gardner (1938) que la folliculine entraîne, chez le Pigeon, une ostéogenèse périostique.

En stimulant l'ossification médullaire, la folliculine active deux processus : la *formation d'une matrice protéique* calcaffine et la *calcification* de cette dernière. Nous venons de voir que ce dernier phénomène est considérable. Pour l'être moins, le premier n'est cependant pas négligeable : rapportée au poids du corps, l'osséine du fémur augmenta de 49 % chez le Pigeon dans les mêmes expériences. Nous attirons l'attention sur cette action de la folliculine sur la matrice protéique de l'os. C'est le premier phénomène en date et il représente vraisemblablement le phénomène essentiel dans l'ossification folliculinique, comme d'ailleurs dans toute ossification ; le dépôt de sels calcaires n'étant qu'un phénomène surajouté à celui, primordial, d'une substance protéique apte à fixer ces sels.

En plus de son action sur le tissu conjonctif médullaire générateur d'os, la folliculine exerce aussi une action sur un autre tissu de la famille mésenchymateuse, le *tissu hématopoïétique*. Cette activation hématopoïétique est la première modification médullaire que l'on observe chez le Pigeon. A la dose de 0,25 mg. par jour, elle se produit en même temps que l'hyperémie, l'apparition de nouvelles travées osseuses et la disparition progressive des cellules adipeuses.

Comment pouvons-nous enfin *interpréter* les phénomènes de *résorption osseuse,* observés chez nos sujets folliculinisés ?

L'*ostéoclasie* des nouvelles travées médullaires observées au cours des premières semaines, lorsque ces mêmes travées se forment activement, est une observation assez banale dans le tissu osseux en construction. Résorption osseuse et ostéogenèse sont « d'éternelles compagnes » (Leriche).

L'*ostéolyse* observée dans le cortex diaphysaire des os longs, également dans les premières semaines du traitement folliculinique, appauvrit l'os en une partie de sa substance. C'est ce que montre la diminution de l'opacité aux Rayons X de ces os étudiés sur le Pigeon vivant (Benoit, Chechan et Clavert, 1942). Ces phénomènes traduisent peut-être des mutations calciques, non pas seulement à l'intérieur d'un même os, mais d'un os à l'autre, c'est-à-dire à l'intérieur du système squelettique entier.

L'*ostéolyse spontanée,* observée lors d'un traitement folliculinique prolongé, est un fait que corrobore l'analyse chimique et qui est probablement associé à la baisse progressive de la calcémie que nous avons signalée. Nous ne pouvons pas encore donner d'explication de ces deux phénomènes.

Quant à la *résorption osseuse,* rapide, qui se produit par ostéoclasie chez le Pigeon, *après cessation du traitement* folliculinique, elle montre que le tissu osseux médullaire néoformé est bien un os spécial, *dont le maintien exige la présence constante de la folliculine* et qui, après disparition de cette hormo-

ne, se comporte si l'on peut dire comme un tissu étranger que l'organisme doit éliminer. *Les ostéoclastes se chargent de cette besogne.*

Mais tant que la folliculine est présente et malgré les phénomènes d'ostéolyse et d'ostéoclasie, le tissu osseux médullaire se construit activement et s'épaissit régulièrement, au moins pendant les deux premiers mois. Ce phénomène est bien différent de celui que l'on observe chez la femelle en période d'activité ovarienne et de ponte (Benoit, Grangaud et Mlle Sarfati, 1941). Chez ces dernières, les travées osseuses, au lieu de s'épaissir jusqu'à 130 μ, restent minces (20 à 30 μ) et sont attaquées, sans cesse, par de nombreux ostéoclastes. L'os médullaire apparaît comme un chantier, très actif, où la construction et la destruction sont intenses l'une et l'autre. Nous touchons là la différence essentielle entre les mâles folliculinisés et les femelles qui pondent. Les premiers construisent un os abondant où s'accumulent des réserves inemployées de Calcium. Les secondes approvisionnent mais aussi utilisent sans cesse, pour la fabrication de leurs œufs, le grenier calcique que représente la substance osseuse.

IV. **Résumé.**

La folliculine, injectée quotidiennement à des pigeons, entraîne dans les os des membres riches en moelle une activation hématopoïétique de cette dernière et une néoformation osseuse considérable, purement « médullaire » et compliquée de phénomènes moins importants d'ostéolyse et d'ostéoclasie. Cet os médullaire, très labile, se détruit dès qu'on cesse le traitement folliculinique. Il constitue une réserve calcique importante, sans utilisation particulière chez le mâle. Chez la femelle, la folliculinémie physiologique produit un os médullaire analogue qui, au moment de la ponte, subit une résorption ostéoclasique liée à la formation de la coquille des œufs. Cette dentelle osseuse est spécialement adaptée à la réserve calcique ; elle présente une grande surface d'attaque et une charpente collagène moins différenciée que celle de l'os normal.

FIGURE 11

Coupe longitudinale d'une épiphyse de Tibia de Pigeon mâle castré (gross. 15 d.).

FIGURE 12

Coupe longitudinale d'une épiphyse de Tibia de Pigeon mâle adulte castré injecté de 0,25 mg. d'ovocycline P pendant 15 jours (gross. 15 d.).

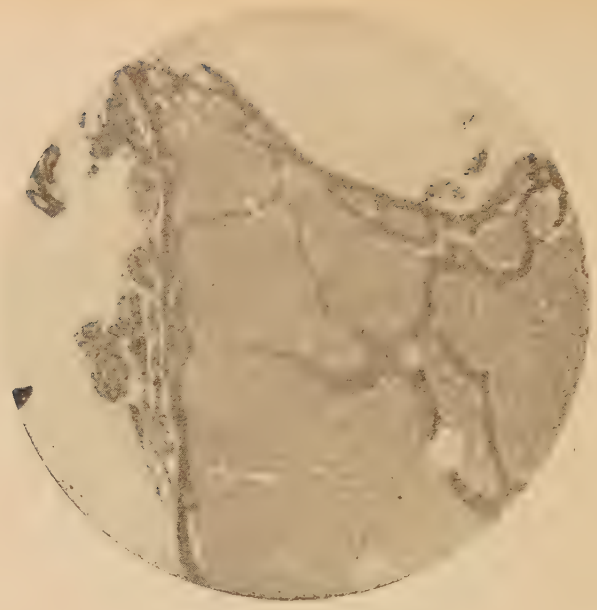


FIGURE 13

Coupe longitudinale d'une épiphyse de Tibia de Pigeon mâle adulte castré injecté de 0,25 mg. d'ovocycline P pendant 60 jours (gross. 15 d.).

FIGURE 14

Coupe longitudinale d'une épiphyse de Tibia de Pigeon mâle adulte castré injecté de 0,25 mg. d'ovocycline P pendant 100 jours (gross. 15 d.).

FIGURE 15

Diaphyse tibiale de Pigeon mâle adulte castré (gross. 23 d).

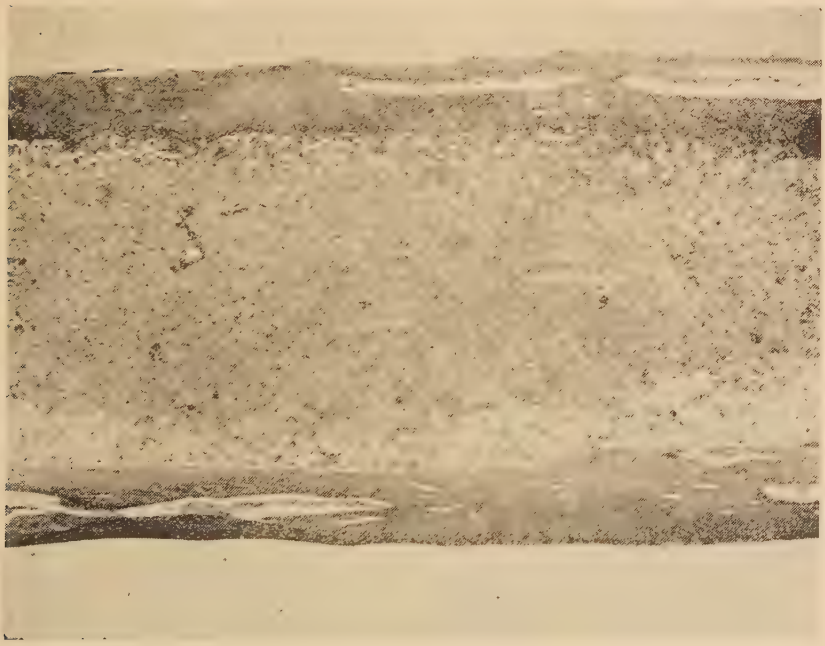


FIGURE 16

Diaphyse tibiale de Pigeon mâle adulte castré injecté pendant 5 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P (gross. 23 d).

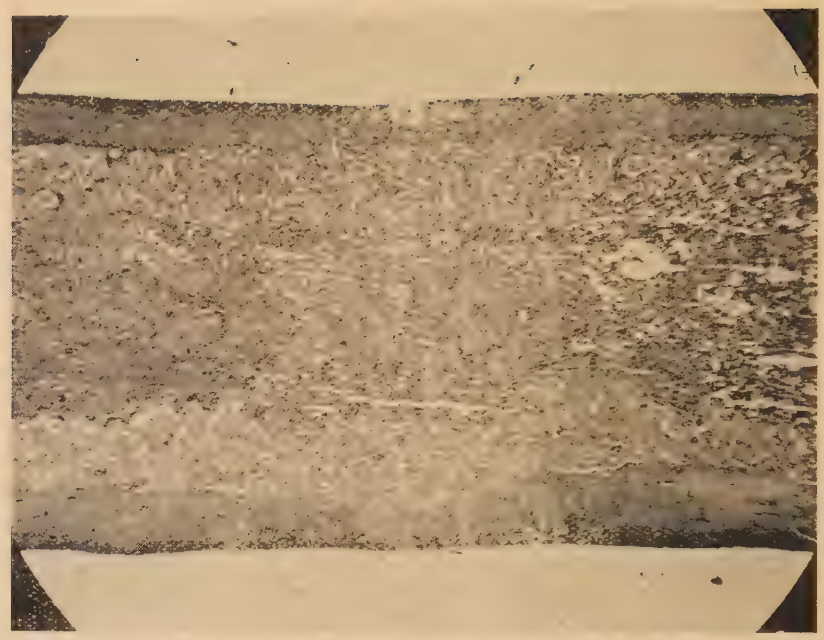


FIGURE 17

Diaphyse tibiale de Pigeon mâle adulte castré injecté pendant 15 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P (gross. 23 d).

FIGURE 18

Diaphyse tibiale de Pigeon mâle adulte castré injecté pendant 30 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P (gross. 23 d).

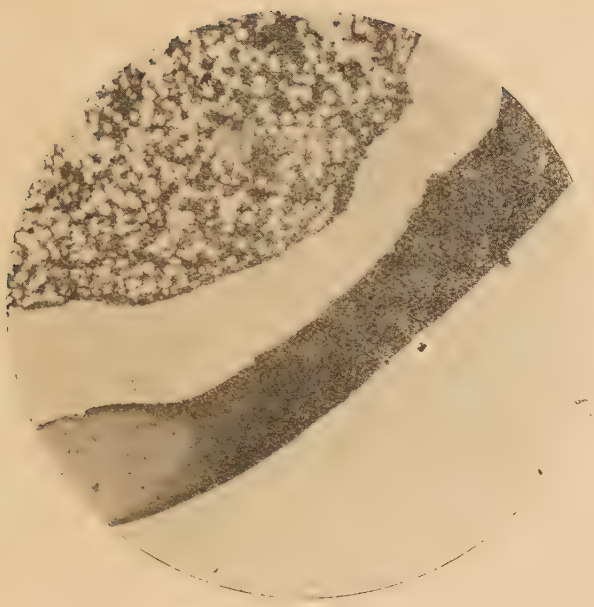


FIGURE 19

Coupe transversale de diaphyse tibiale de Pigeon mâle adulte castré (gross. 52 d.).

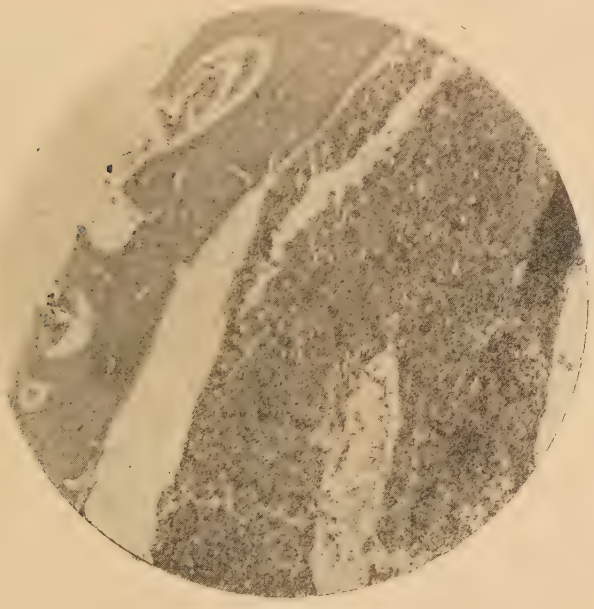


FIGURE 20

Coupe transversale de diaphyse tibiale de Pigeon normal injecté pendant 2 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P (gross. 52 d.).

FIGURE 21

Coupe transversale de diaphyse tibiale de Pigeon mâle adulte castré injecté pendant 15 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P (gross. 52 d.).

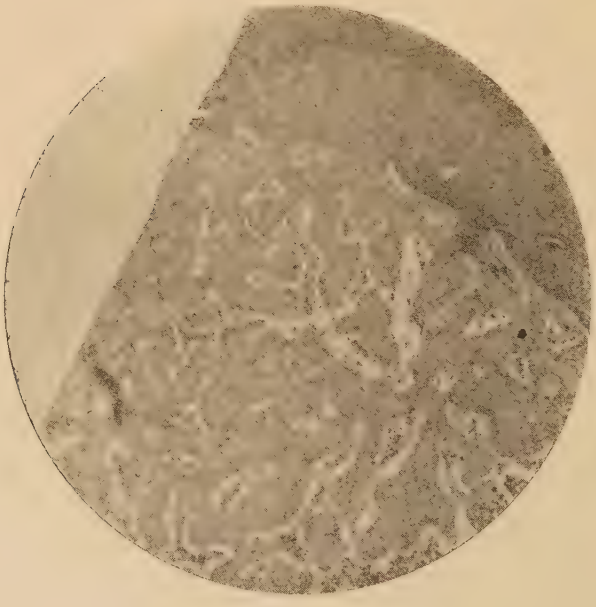


FIGURE 22

Coupe transversale de diaphyse tibiale de Pigeon mâle adulte castré injecté pendant 60 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P (gross. 52 d.).

FIGURE 23

Travée osseuse ancienne (à droite) et travées osseuses néoformées (os folliculinique). (Gross. 235 d.)

FIGURE 24

Mêmes travées en lumière polarisée.
Seule la travée ancienne s'éclaire. (Gross. 235 d.)

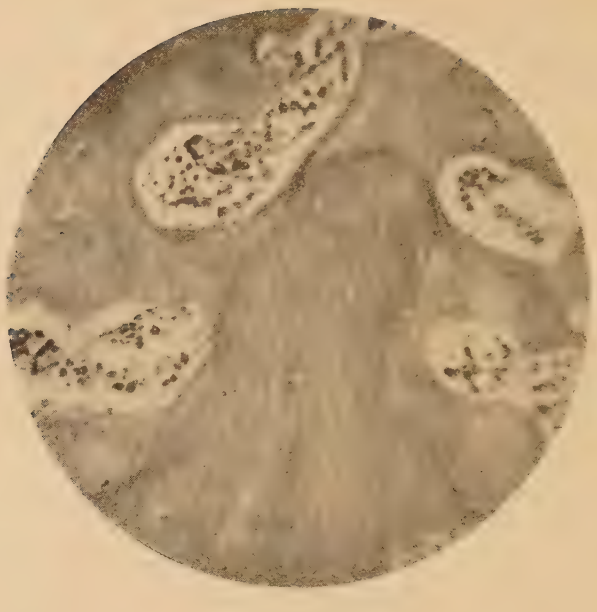


FIGURE 25

Travées osseuses anciennes et nouvelles.
(Gross. 235 d.)

FIGURE 26

Mêmes travées osseuses anciennes et nouvelles au même grossissement en lumière polarisée. Seule la travée ancienne s'éclaire. (Gross. 235 d.)

FIGURE 27

Coupe transversale d'un canal de Havers en résorption.

FIGURE 28

Coupe transversale d'une diaphyse tibiale de Canard montrant 4 canaux de Havers en pleine résorption (gross. 106 d.)

FIGURE 29

Coupe longitudinale d'une diaphyse tibiale de Pigeonne injectée pendant 20 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P et sacrifiée 5 jours après l'arrêt des injections de folliculine (gross. 75 d.).

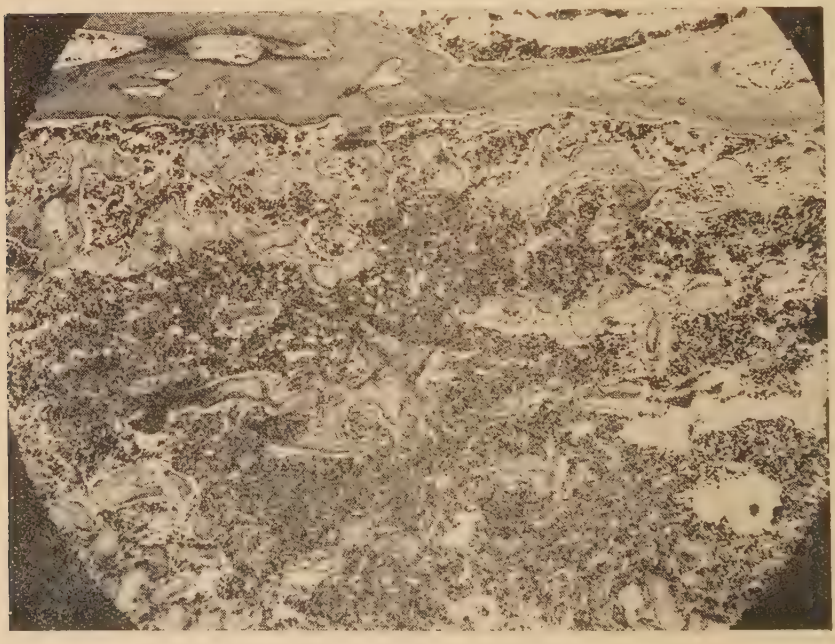


FIGURE 30

Coupe longitudinale d'une diaphyse tibiale de Pigeonne injectée pendant 20 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P et sacrifiée 8 jours après l'arrêt des injections de folliculine (gross. 75 d.).

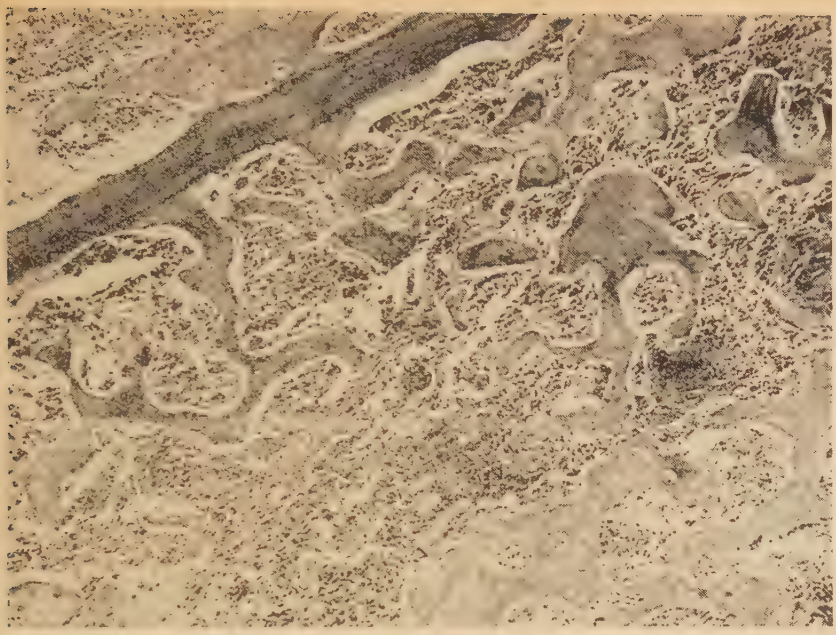


FIGURE 31

Coupe longitudinale d'une diaphyse tibiale de Pigeonne injectée pendant 20 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P et sacrifiée 8 jours après l'arrêt des injections de folliculine. On voit ici la résorption s'effectuer par ostéolyse, mode tout à fait exceptionnel. (Gross. 75 d.).

FIGURE 32

Coupe longitudinale d'une diaphyse tibiale de Pigeonne injectée pendant 20 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P et sacrifiée 10 jours après l'arrêt des injections de folliculine (gross. 75 d.).

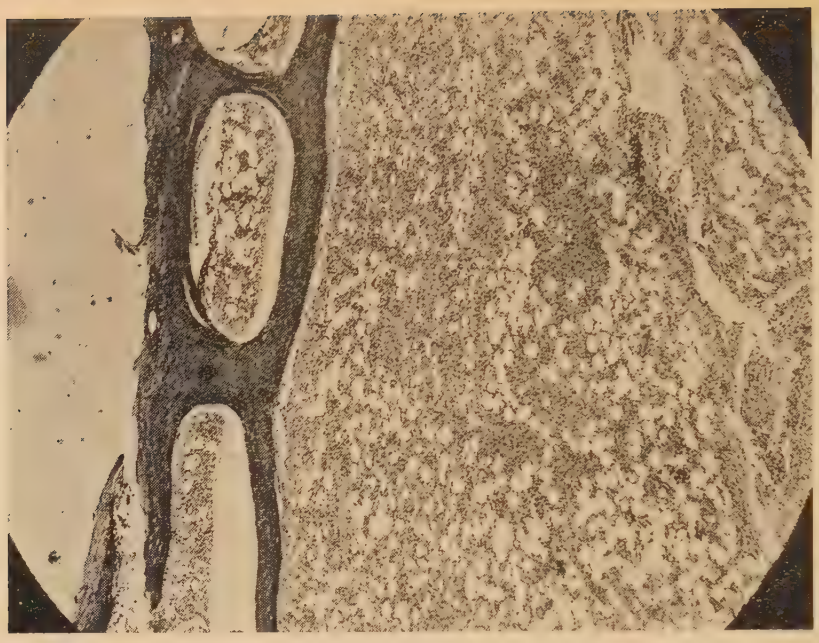


FIGURE 33

Coupe longitudinale d'une diaphyse tibiale de Pigeonne injectée pendant 20 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P et sacrifiée 20 jours après l'arrêt des injections de folliculine (gross. 75 d.).

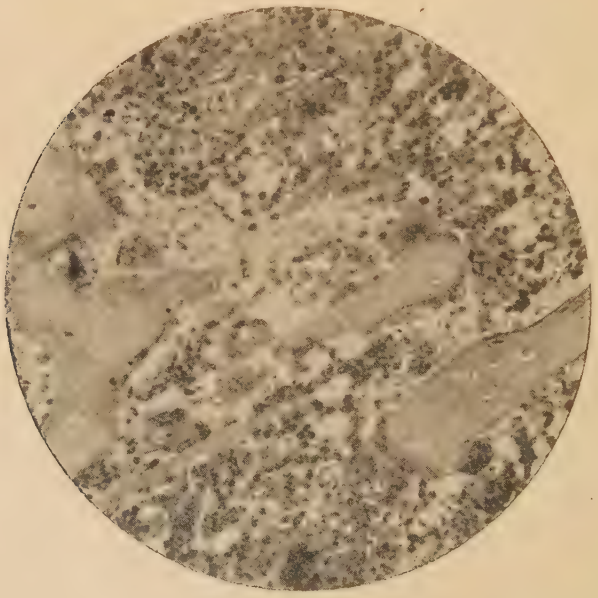


FIGURE 34

Zone spongieuse épiphysaire d'un Tibia de Pigeon injecté pendant 20 jours de 0,25 mg. d'ovocycline P et sacrifié 10 jours après l'arrêt des injections de folliculine. Il s'effectue ici une résorption intense par ostéoclasie, processus habituel dans ce cas. (Gross. 235 d.)

Chapitre IV

Action de la folliculine sur le métabolisme du Calcium

Dans les chapitres précédents, nous avons vu que la folliculine entraîne une hypercalcémie et une hyperostéogenèse importante au niveau des différentes pièces du squelette.

Il nous a paru intéressant d'étudier la composition chimique de cet os néoformé et de nous rendre compte du degré d'enrichissement en Calcium du squelette entier sous l'action de cette hormone. Nous avons également étudié les variations de l'absorption et de la rétention du Calcium alimentaire sous l'action de la folliculine et recherché les rapports de ces variations avec celles de la constitution chimique des os.

I. Modifications de la composition chimique du fémur et du cubitus sous l'action de la folliculine.

Constitution dans le tissu osseux d'une réserve calcique.

Pour étudier les modifications de la composition chimique des os sous l'action de la folliculine, nous avons choisi les fémurs et les cubitus. Ces os, en effet, présentent macroscopiquement une ossification importante. En outre, celle-ci est précoce dans le fémur, plus lente à s'installer et à progresser dans le cubitus. Nous obtiendrons donc probablement pour ces os, une surcharge importante de sels calcaires et peut-être des variations intéressantes dans le processus de calcification.

A. METHODE EMPLOYEE.

Nous avons prélevé les deux fémurs et les deux cubitus de certains Pigeons du lot A précédemment utilisé pour l'étude de l'action de la folliculine sur le système osseux. Ces Pigeons étaient, rappelons-le, des mâles adultes castrés et représentaient un lot homogène d'animaux aussi comparables entre eux que possible.

Chaque os fut scié longitudinalement en deux parties à peu près égales qui furent pesées : une moitié A du fémur droit fut réservée à l'étude macroscopique, une moitié B fut utilisée pour la détermination du poids sec, de l'osséine et du Calcium. Le fémur gauche fut divisé en deux parties C et D employées respectivement pour la détermination des carbonates d'une part, du Phosphore et de l'Azote d'autre part. Ces fragments osseux furent soumis à une centrifugation énergique (1) pour arracher le tissu médullaire. Les cubitus furent traités de la même manière.

B. RESULTATS OBTENUS.

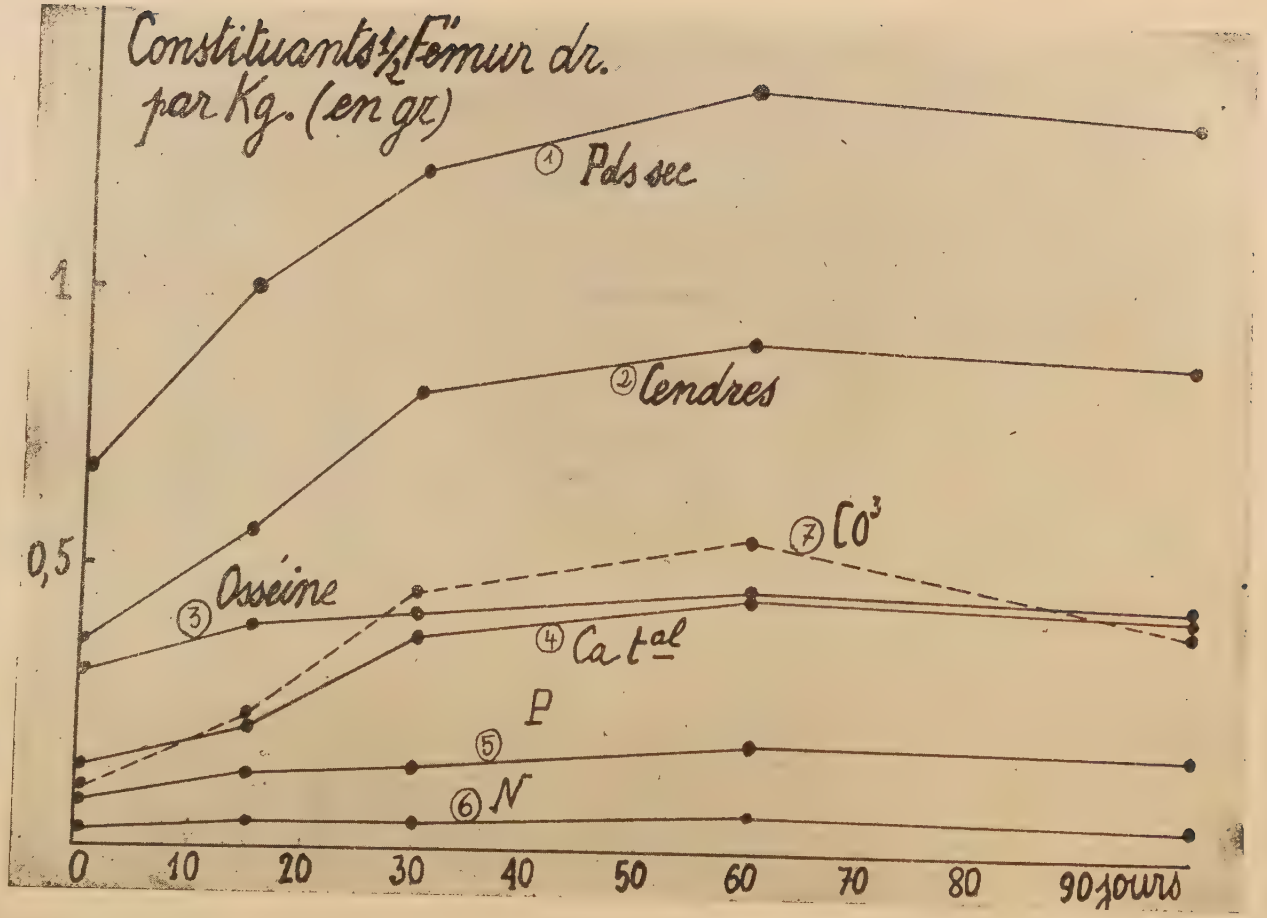
Les résultats obtenus furent tous ramenés au poids du demi-fémur droit et rapportés ensuite au kilo d'animal (Tableau I) ou au poids sec de l'os (Tableau II). Ces résultats nous permettent de faire les constatations suivantes :

1° Constituants osseux rapportés au poids d'animal.

a) Au niveau du fémur.

Tous les constituants dosés du fémur *augmentent* progressivement, mais dans des *proportions varia-*

(1) La centrifugation fut faite pendant une demi-heure, à la vitesse de 5.300 tours-minute et avec un rayon de 12 cm. 5.


Constituants ½ Fémur dr.
par Kg. (en gr.)
1
0,5
① Pds sec
② Cendres
③ Osséine
④ Ca tal
⑤ P
⑥ N
⑦ CO3
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90 jours

bles, jusqu'au 60e jour d'injections. A partir de cette date, le taux des divers constituants a tendance à diminuer. Ce fait traduit la décalcification spontanée observée sur les pièces macroscopiques et à l'examen microscopique.

Pour fixer les idées, il nous suffira de dire que, au 60e jour, les facteurs d'augmentation moyenne des constituants dosés étaient de :

Poids sec	2,10
Cendres	2,93
Osséine	*1,30*
Calcium total	*3,71*
Phosphore	2,23
Azote	1,90
Calcium des carbonates	*4,85*

Deux constituants dosés dans le même fragment osseux, l'osséine et le Calcium total sont particulièrement intéressants à considérer. Remarquons en effet que l'osséine augmente trois fois moins environ que le *Calcium total.* Nous y reviendrons tout à l'heure (Cf. fig. 35).

b) Au niveau du cubitus.

Nous avons obtenu les mêmes résultats qu'au niveau du fémur, mais l'augmentation des divers constituants est moins importante, surtout pendant les 15 premiers jours.

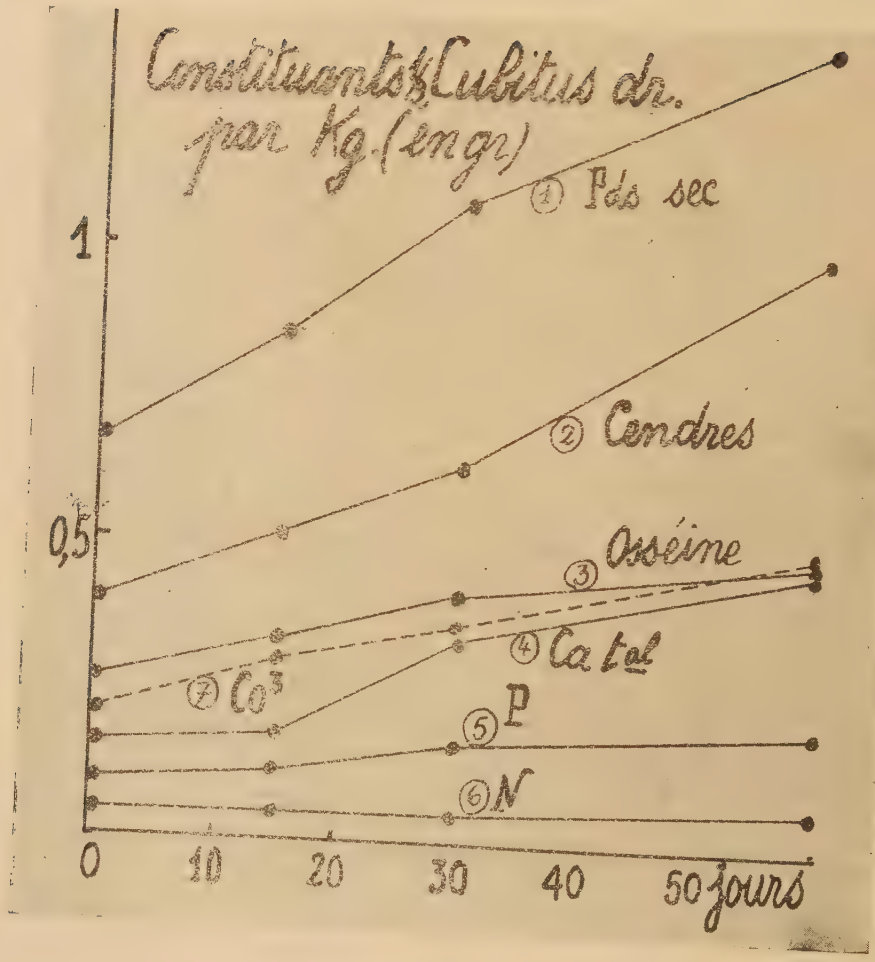

Constituants Cubitus dr.
par Kg. (en gr)
1
0,5
① Pds sec
② Cendres
③ Osséine
④ Ca tal
⑤ P
⑥ N
⑦ Co3
0
10
20
30
40
50 jours

FIGURE 37

Au 60e jour, les divers constituants de la pièce osseuse sont multipliés par les facteurs suivants :

Poids sec	2
Cendres	2,5
Osséine	1,8
Calcium total	3,1
Phosphore	1,8
Azote	1,6
Calcium des carbonates	2,3

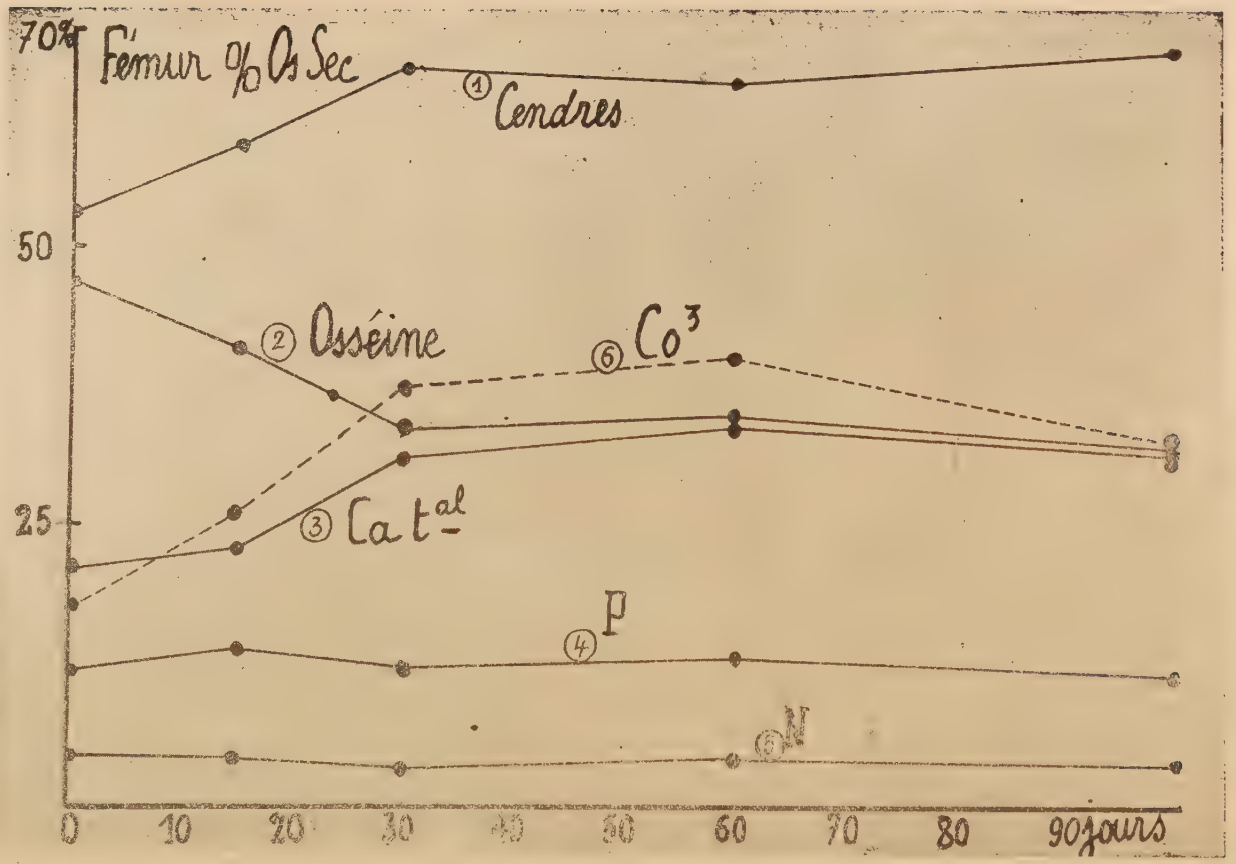
Ici encore, il existe une dissociation entre les augmentations de l'osséine et du Calcium total. Ceci nous laisse prévoir une variation de constitution de l'os sec par rapport à la normale (cf. fig. 37).

2° **Constituants osseux rapportés au poids sec de l'os.**

L'examen du tableau II nous montre que :

a) Au niveau du fémur.

La partie organique (osséine et Azote) diminue progressivement tandis que la partie minérale (Calcium des carbonates) ne cesse de croître. Le Phosphore n'augmente pas dans les mêmes proportions que le Calcium. Par conséquent le rapport Ca/P augmente progressivement par élévation du Calcium. Ces résultats avaient déjà été signalés par Wentworth chez la Souris. Cet auteur avait observé une augmentation du Calcium dans les cendres et du rapport Ca/P qui atteint 2,39. Il avait conclu


70%
Fémur % Os Sec
① Cendres
50
② Osséine
⑥ Co³
25
③ Cat-al
④ P
⑤ N
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90 jours

à l'augmentation des carbonates sous l'action de la folliculine. Dans nos expériences les carbonates n'augmentent pas dans des proportions suffisantes pour expliquer à eux seuls les variations du rapport Ca/P. Le dosage du Calcium et du Phosphore ayant été fait sur 2 échantillons différents du fémur, nous ne nous sommes pas crû autorisés à déterminer le rapport Ca/P avec exactitude. Nous constatons seulement son augmentation qui, dans tous les cas des animaux traités, *est évidente* (cf. fig. 36).

b) Au niveau du cubitus.

Nous observons les mêmes résultats sauf chez les deux injectés pendant 15 jours seulement. Dans ces deux cas, nous enregistrons au contraire une augmentation de la partie organique et une très légère diminution du Calcium. Ces résultats avaient déjà été observés chez le Canard au niveau du fémur après cinq jours d'injections (Benoit, Clavert et Grangaud, 1942). Nous retrouvons ce fait chez le Pigeon grâce au décalage qui existe dans l'hyperossification entre ces os (cf. fig. 38).

En résumé, la folliculine entraîne chez le *Pigeon,* au niveau du tibia et du fémur, une *forte construction osseuse nouvelle* qui s'exprime par une *augmentation notable des divers constituants osseux rapportés au poids du corps.*

Cet os médullaire folliculinique est *plus minéralisé* que l'os ancien et particulièrement *riche en sels de Calcium.* Le rapport $\frac{\text{Ca total}}{\text{P total}}$ dépasse 2,40

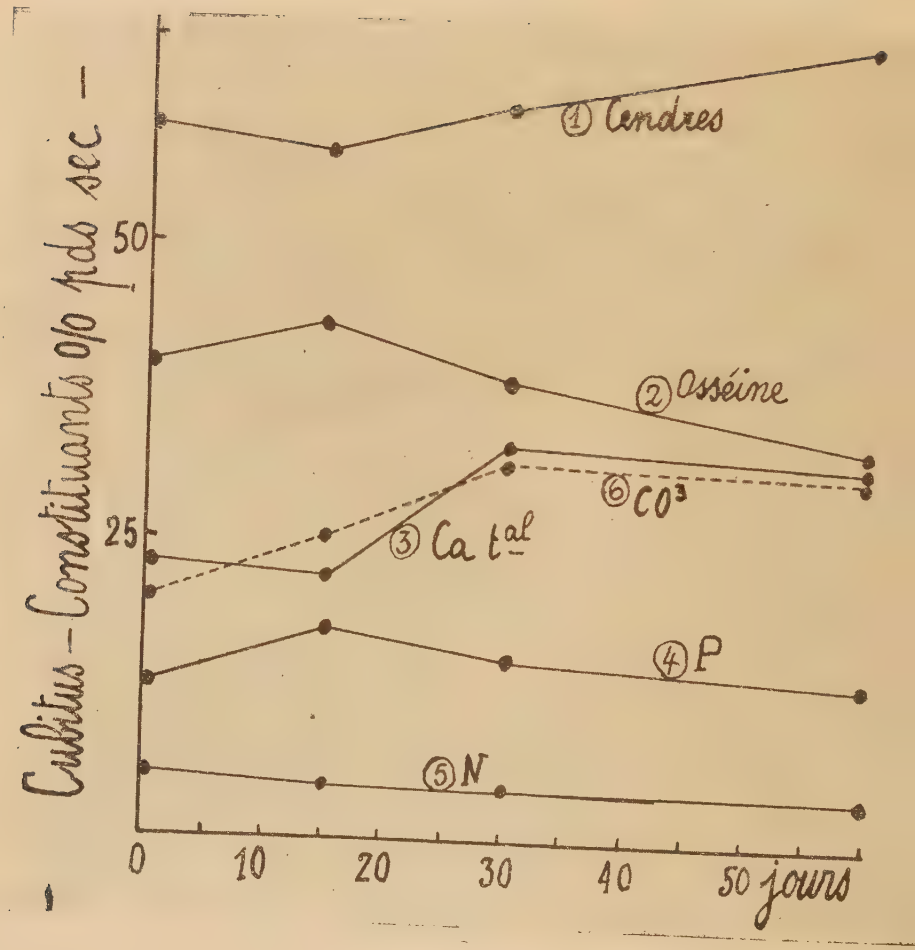

Cultitus – Constituants o/o mds sec –
50
25
① Cendres
② Osséine
⑥ CO^3
③ Ca t^{al}
④ P
⑤ N
0
10
20
30
40
50 jours

FIGURE 38

en moyenne. Les carbonates augmentent mais dans des proportions insuffisantes pour expliquer à eux seuls cette élévation.

Au début de l'hyperossification folliculinique la teneur en osséine s'élève, montrant ainsi la *prédominance* dans une première période *de la construction de la matrice protéique* de l'os nouveau sur la calcification.

Il semble que la folliculine détermine l'édification d'une matrice protéique calcaffine qui, secondairement, fixe du Calcium. Ainsi se constitue dans le squelette des Oiseaux une accumulation de sels de chaux *spécialement adaptée au rôle de réserve calcique* (os plus calcifié que l'os normal et présentant une grande surface d'attaque).

TABLEAU

RAPPORT 1/2 FEMUR et 1/2 CUBITUS

	N° des PIGEONS	Témoins			Injectés
		P 10	P 11	P 8	P 14
FEMUR	Cendres	0,336	0,270	0,480	0,500
	Osséine	0,336	0,277	0,305	0,551
	Poids sec	0,673	0,548	0,786	1,051
	Calcium	0,128	0,111	0,187	0,194
	Phosphore	0,066	0,082	0,083	0,137
	Azote	0,022	0,029	0,038	0,042
	Ca des carb.	0,010	0,011	0,065	0,023
CUBITUS	Poids sec	0,683	0,645	0,685	0,907
	Cendres	0,420	0,380	0,401	0,462
	Osséine	0,263	0,265	0,284	0,342
	Calcium	0,161	0,145	0,160	0,178
	Phosphore	0,112	0,116	0,085	0,120
	Azote	0,038	0,042	0,036	0,037
	Ca des carb.	0,012	0,021	0,021	0,020

POIDS DU CORPS						
15 j.	Injectés 30 jours		Injectés 60 jours		Injectés 100 jours	
P 13	P 6	P 7	P 1	P 2	P 5	P 4
0,621	0,810	0,817	0,984	0,832	0,938	0,834
0,344	0,413	0,402	0,443	0,503	0,479	0,401
0,966	1,223	1,219	1,430	1,335	1,417	1,232
0,231	0,366	0,398	0,459	0,473	0,492	0,371
0,132	0,147	0,146	0,185	0,223	0,204	0,148
0,042	0,039	0,040	0,057	0,057	0,045	0,047
0,024	0,046	0,047	0,054	0,056	0,035	0,045
0,804	0,959	1,211	1,502	1,476		
0,563	0,577	0,761	1,017	0,995		
0,344	0,382	0,450	0,485	0,481		
0,180	0,288	0,393	0,496	0,454		
0,143	0,171	0,157	0,200	0,190		
0,041	0,040	0,057	0,058	0,052		
0,042	0,038	0,032	0,047	0,048		

TABLEAU II

N° des PIGEONS		CONSTITUANTS % / OS SEC					
		Cendres	Osséine	Calcium	Phosphore	Azote	CO^3Ca
FEMUR	P 10 témoin ..	50,0	50,0	19,0	9,87	3,87	1,0
	P 11 témoin ..	49,7	50,3	20,3	15,0	5,32	2,13
	P 8 témoin	61,1	38,8	23,7	10,6	4,83	2,26
	P 13 inj. 15 j. ..	64,3	35,6	23,9	13,6	4,25	2,6
	P 14 inj. 15 j. ..	54,5	45,5	22,3	15,2	4,74	2,6
	P 6 inj. 30 j. ..	66,2	33,7	29,9	12,12	3,24	3,83
	P 7 inj. 30 j. ..	67,0	33,0	32,6	12,0	3,35	3,90
	P 1 inj. 60 j. ..	68,6	31,4	32,0	12,9	4,0	3,82
	P 2 inj. 60 j. ..	62,2	37,7	35,0	16,7	4,28	4,27
	P 5 inj. 101 j. .	66,5	33,5	34,9	11,6	4,02	3,0
	P 4 inj. 103 j. .	69,9	31,0	31,1	14,5	3,22	3,46
CUBITUS	P 10	61,4	38,6	23,5	16,4	5,60	1,85
	P 11	60,0	40,0	23,0	43,0	5,01	2,2
	P 8	59,0	41,0	23,0	12,3	5,30	3,13
	P 13	57,6	42,4	21,7	14,8	4,56	2,49
	P 14	58,7	41,3	22,2	17,2	5,03	5,08
	P 6	60,0	40,0	29,7	17,8	5,52	4,01
	P 7	62,8	37,2	36,4	12,9	3,34	2,65
	P 1	68,2	31,8	31,0	13,6	3,88	3,21
	P 2	67,2	32,8	30,7	12,9	3,94	3,32

II. Enrichissement du squelette en Calcium sous l'action de la folliculine.

Répartition des réserves calciques suivant les différents os du squelette.

Nous venons de voir que, sous l'action de la folliculine, certains os, comme le fémur et le cubitus, s'enrichissent en Calcium; quel est le comportement des autres os ? Nous pouvons en effet nous demander si cet enrichissement se fait au détriment d'autres os, par mutations calciques, ou s'il traduit un enrichissement général du squelette en Calcium.

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé huit pigeons de même race, de même âge (5 mois) et de même sexe (mâle). Quatre furent conservés comme témoins. Les quatre autres furent injectés quotidiennement de 0,25 mg. de dipropionate d'œstradiol (Ovocycline P Ciba), deux pendant 45 jours, deux durant 53 jours. Tous les os du squelette, soigneusement débarrassés des parties molles, furent répartis en deux lots : un lot A comprenant les fémurs, tibias, radius et cubitus; un lot B constitué par le reste du squelette. Les os ainsi répartis furent desséchés, calcinés, les cendres dissoutes dans l'acide nitrique puis le Calcium dosé par la méthode de Peters et Van Slyké. Voici les résultats obtenus :

TABLEAU III

N° DES PIGEONS	Ca dosé en gr. dans		Ca total (A-B)	Ca total par kg.
	A os des membres	B reste du squelette		
P 20 Témoin	0,820	2,170	2,990	7,475
P 21 Témoin	0,780	2,095	2,875	7,665
P 22 Témoin	0,930	2,200	3,150	7,410
P 23 Témoin	0,790	2,200	2,990	7,665
P 16 injecté 45 j.	1,520	2,960	4,480	11,920
P 17 injecté 45 j.	1,330	2,910	4,240	12,114
P 18 injecté 53 j.	1,980	2,890	4,870	12,230
P 19 injecté 53 j.	1,750	2,885	4,635	12,218
Augmentat. moyenne	98 %	33 %	52 %	60,5 %

On constate que l'injection de dipropionate d'œstradiol produit un *enrichissement considérable* (60,5 %) *du squelette en Calcium.* Ce Calcium s'amasse surtout dans les os des membres, fémurs, tibias, radius et cubitus, os dans lesquels les sels de chaux augmentent en moyenne de 98 %. Dans le reste du squelette, le Calcium augmente également mais dans des proportions moindres (33 % en moyenne).

Mais quel est le *taux de répartition du Calcium dans les différents os* du squelette ? Pour répondre à cette question, nous nous sommes adressé à une nouvelle série de cinq pigeons mâles de même âge (4 mois). Deux furent réservés comme témoins, les trois autres injectés quotidiennement de 0,25 mg. d'Ovocycline P pendant 30, 45 et 60 jours. Les os, prélevés et traités dans les mêmes conditions que précédemment, furent répartis en neuf lots : I, les tibias et fémurs ; II, les cubitus et radius ; III, les métatarsiens; IV, les humérus; V, les os du crâne; VI, le bréchet ; VII, les os du bassin ; VIII, la colonne vertébrale ; IX, les os de la ceinture scapulaire, les côtes et les métacarpiens. Les résultats figurent au tableau IV.

Dans cette expérience, l'augmentation globale du Calcium, dans le squelette entier, sous l'action de la folliculine, est de 53,4 % en moyenne. L'*enrichissement* s'effectue surtout au niveau des *os longs pourvus* d'une cavité médullaire remplie de moelle (l'augmentation varie entre 87,7 (fémurs et tibias) et 91,7. Les *autres os s'enrichissent tous* mais inéga-

TABLEAU

N° DES PIGEONS	I Fem. tib.	II Cub. rad.	III Metat.	IV Humer.
P 43 témoin	0,196	0,282	0,168	0,280
P 48 témoin	0,198	0,280	0,168	0,281
P 45 inj. 30 j.	0,367	0,586	0,182	0,311
P 46 inj. 45 j.	0,347	0,4976	0,170	0,2912
P 47 inj. 60 j.	0,3952	0,5328	0,172	0,3488
Augm. % en moyenne .	+ 87,7	+ 91,7	— 1,7	+ 48,3

IV

V Tête	VI Brechet	VII Bassin	VIII Col. vert	IX reste sque.	Ca total	Ca t. kg.
0,128	0,230	0,222	0,158	0,470	2,104	7,515
0,133	0,220	0,225	0,160	0,476	2,158	7,193
0,155	0,247	0,301	0,200	0,648	3,345	10,967
0,1568	0,2352	02912	0,2384	0,5484	3,223	11,720
0,1522	0,2382	0,2848	0,2008	0,6192	3,3392	11,130
+ 18,5	+ 6,6	+ 30,8	+ 33,6	+ 49	Calcium total 53,4 %	

lement et avec une certaine irrégularité. Ces résultats montrent que la folliculine entraîne la *fixation dans tout le squelette,* non pas seulement dans certains os, au détriment des autres, par des « mutations calciques », d'*un Calcium de réserve.* Le Calcium qui se dépose ainsi ne peut donc avoir qu'une *origine exogène.* Calculons, à titre d'exemple, qu'un pigeon a pu, en 53 jours, *accumuler 1,870 gr. environ de Calcium.* L'augmentation moyenne de la teneur en Calcium de son squelette, après 45 jours d'injections quotidiennes de 0,5 mg. de dipropionate d'œstradiol, a donc été de 1,3 à 1,5 gr. environ soit approximativement *30 milligrammes par jour.* Ce résultat nous servira dans les expériences que nous allons maintenant exposer.

III. Rétention du calcium alimentaire déterminé chez le pigeon par le dipropionate d'œstradiol.

Nous venons de voir que, sous l'action de la folliculine, le squelette du Pigeon s'enrichit en Calcium dans des proportions considérables (50 à 60% du Calcium total du squelette). Nous avons conclu à la nécessité d'une augmentation de l'apport exogène. Pour le vérifier, nous avons étudié par l'analyse des fèces, les variations de l'absorption et de la rétention du Calcium par l'organisme, sous l'action du dipropionate d'œstradiol.

A. METHODE.

Nous savons que, dans des conditions normales, les *besoins calciques* des animaux adultes sont minimes (6 mg. par kilo suivant MITCHELL, 1939). Nous avons donc administré à des Pigeons adultes, mâles, un *régime* ayant une teneur en Calcium aussi constante que possible. Cette teneur fut vérifiée par le dosage d'échantillons prélevés fréquemment au cours de l'expérience.

Le régime est composé d'une pâtée formée de son, lavé soigneusement à l'eau distillée et décanté, de semoule et d'eau. La ration journalière doit être calculée de telle manière que, tout en étant suffi-

sante pour entretenir le sujet en expérience sans amaigrissement notable, elle soit ingérée pratiquement toute entière par lui.

Les fèces, auxquelles est mélangée l'urine, sont recueillies en totalité soit tous les jours, soit tous les 2 à 3 jours. Les premiers prélèvements ne doivent pas être faits avant 10 jours de régime car le Pigeon doit s'habituer à ce dernier et débarrasser son tube digestif du Calcium accumulé sous forme de gravier. Les fèces sont ensuite desséchées à l'étuve, calcinées, les cendres obtenues dissoutes par l'acide nitrique. Le Calcium est dosé par la méthode de Halverson et Bergeim modifiée par Peters et Van Slyke.

A titre d'expérience préalable d'orientation, un pigeon de 400 gr., P 68, a été maintenu pendant 30 jours à un régime quotidien composé de 10 gr. de son, 20 gr. de semoule et 30 cc. d'eau. Ce régime contient de 20 à 25 mg. de Calcium. A partir du 6e jour, la teneur des fèces en Calcium a oscillé entre 20 et 23 mgr. par jour, indiquant une rétention quotidienne en Calcium nulle ou pratiquement insignifiante, si l'on considère qu'il y a toujours des pertes inévitables de la ration donnée.

B. CONDUITE DES EXPERIENCES.

Nous avons institué trois types d'expériences :

a) Nous avons injecté une dose unique de folliculine de 5 mg. (ovocycline P) et étudié simulta-

nément la *rétention calcique* et la *calcémie* consécutives à l'injection.

b) Nous avons injecté des doses quotidiennes de 0,25 mg. d'ovocycline P et étudié les *variations de teneur en Calcium des fèces.*

c) Chez un animal injecté pendant 20 jours de 0,25 mg. de benzoate d'œstradiol, nous avons étudié les variations du *bilan calcique après la cessation des injections d'hormone femelle.* Voici nos résultats :

α) Action d'une dose unique de folliculine sur l'absorption de Calcium alimentaire.

Cette expérience fut faite sur un pigeon mâle, P 69, de 590 gr. Il recevait le régime suivant :

Son, 15 gr. ; semoule, 25 gr. ; eau, 30 cc.

Teneur du régime en Calcium : 40 à 45 mg. Le premier prélèvement a été fait après dix jours de régime. Du sang fut prélevé tous les trois jours pour établir la calcémie.

1er	prélèvement de fèces le	29-1-42,	teneur en Ca :	40 mg.
2e	—	30-1-42	—	43
3e	—	1-2-42	—	43
	Injection de 5 mg. d'Ovoc. P le 1-2 à 9 h.			
4e	prélèvement de fèces le	2-2-42,	teneur en Ca :	40 mg.
5e	—	3-2-42	—	29
6e	—	4-2-42	—	23
7e	—	5-2-42	—	15

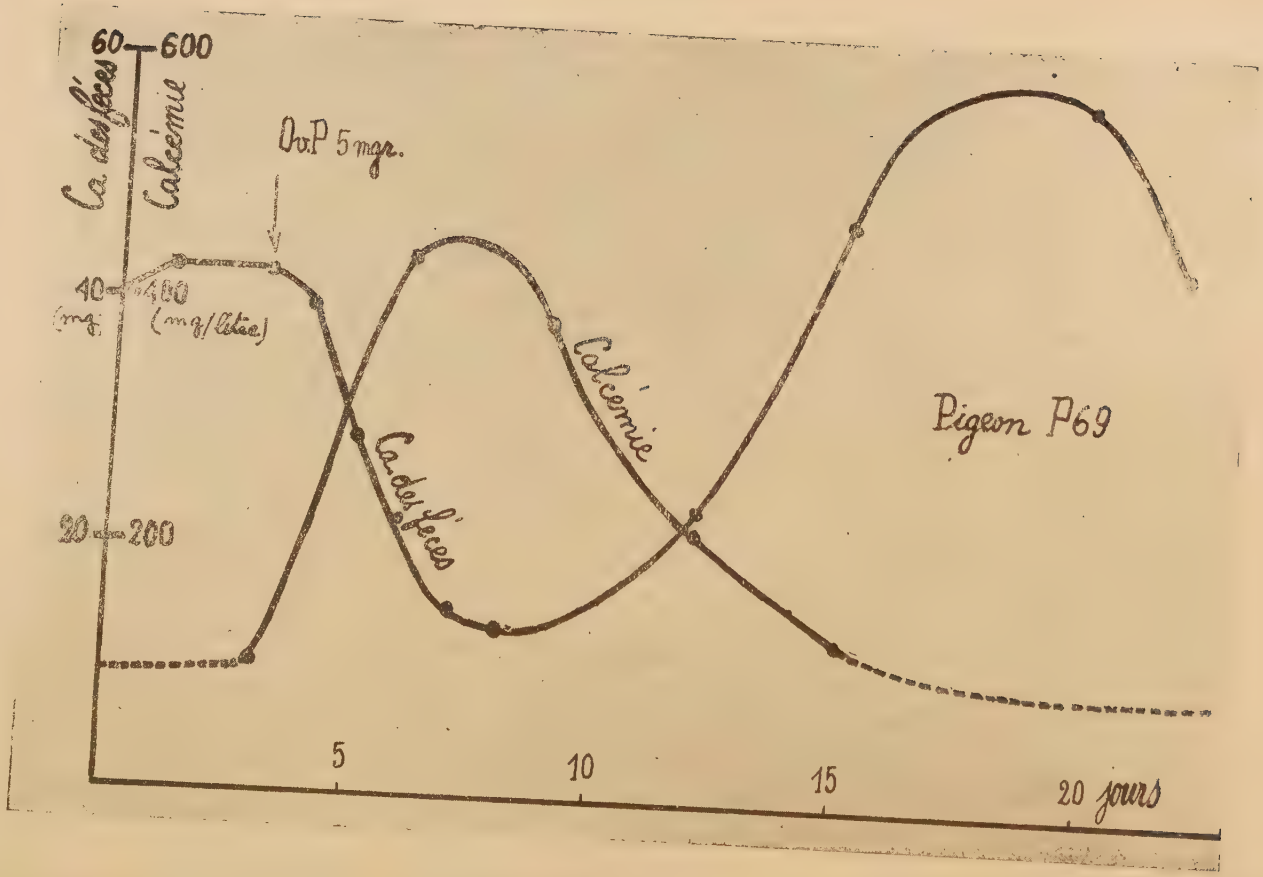

60
600
Ca des fèces
Calcémie
OvP 5 mgr.
40
400
(mg/litre)
20
200
Ca des fèces
Calcémie
Pigeon P69
5
10
15
20 jours

FIGURE 39

8e	prélèvement de fèces,	le 7-2-42,	teneur en Ca :	14 mg.
9e	—	10-2-42	—	24
10e	—	14-2-42	—	48
11e	—	19-2-42	—	59
12e	—	21-2-42	—	45

Pendant cette même période, les taux de la calcémie ont été de :

1er	prélèvement le	1-2 :	105 mg.
2e	—	3-2 :	440 —
3e	—	6-2 :	388 —
4e	—	9-2 :	225 —
5e	—	12-2 :	110 —

Par conséquent, l'injection d'une dose unique de 5 mg. de dipropionate d'œstradiol produit une *augmentation de la résorption et de la rétention du Calcium pendant une dizaine de jours.* Cette augmentation s'effectue après une période de latence de 24 heures. Par la suite, on constate une élimination accrue du Calcium. Corrélativement à la rétention calcique, la calcémie s'élève, dessinant une courbe inverse de celle de la teneur des fèces en Calcium (cf. fig. 39).

b) Action de doses quotidiennes de folliculine sur l'absorption du Calcium.

Quatre pigeons mâles adultes, P 64, P 65, P 66 et P 67, furent injectés journellement de 0,25 mg. d'ovocycline P.

Pigeon P 64 : pigeon mâle adulte, poids 510 gr.

Régime..... { Son ..... 15 gr. / Semoule .... 20 gr. / Eau ..... 20 cc.

Teneur en Calcium du régime : 30 à 35 mg. par jour.

Fèces prélevées tous les trois jours après dix jours de régime.

1er prélèvement de fèces le 14 décembre, teneur en calcium : 90 mg. en 3 jours (soit 30 mg. par jour en moyenne).

A partir de ce jour, injection quotidienne de 0,25 mg. d'Ovoc. P. pendant toute la durée de l'expérience.

2e prélèvement de fèces le 17 décembre 1941, teneur en calcium : 65 mg. (soit 21,6 mg. par jour en moyenne).

3e prélèvement de fèces, le 20 décembre 1941, teneur en calcium : 1,3 mg.

4e prélèvement de fèces, le 23 décembre 1941, teneur en calcium : 1,3 mg.

Pigeon P 65 : pigeon mâle adulte, poids 585 gr.

Régime..... { Son ..... 15 gr. / Semoule .... 20 gr. / Eau ..... 20 cc.

1er prélèvement de fèces le 14 décembre 1941, teneur en calcium : 98 mg. (soit 32,6 mg. par jour en moyenne).

A partir du 14 décembre 1941, injection quotidienne de 0,25 mg. d'Ovoc. P. pendant toute la durée de l'expérience.

2e prélèvement de fèces le 17 décembre 1941, teneur en calcium : 58 mg. (19,3 par jour).

3e prélèvement de fèces le 20 décembre 1941, teneur en calcium : 1,1 mg.

4e prélèvement de fèces le 23 décembre 1941, teneur en calcium : 0,7 mg.

Teneur en Calcium du régime : 30 à 35 mg. par jour.

Fèces prélevées tous les trois jours après dix jours de régime.

Pigeon P 66 : mâle adulte, poids 375 gr.

Régime.....	Son	10 gr.
	Semoule	20 gr.
	Eau	20 cc.

Teneur en Calcium du régime, 20 à 25 mg. par jour.

Prélèvement de fèces tous les deux jours après dix jours de régime.

1er prélèvement de fèces le 25 novembre 1941, teneur en calcium : 42,6 mg. (21,3 mg. par jour).

A partir de ce jour, injection quotidienne de 0,25 mg. d'Ovoc. P. pendant toute la durée de l'expérience.

2e prélèvement de fèces le 27 novembre 1941, teneur en calcium : 33,6 mg. (16,8 mg. par jour).

3e prélèvement de fèces le 29 novembre 1941, teneur en calcium : 12,8 mg. (6,4 mg. par jour).

4e prélèvement de fèces le 1er décembre 1941, teneur en calcium : 2,4 mg. (1,2 mg. par jour).

5e prélèvement de fèces le 29 décembre 1941, teneur en calcium : 5 mg.

Le 5e prélèvement a été fait après 30 jours d'injections de folliculine. L'animal, durant toute la durée de l'expérience, a été maintenu au régime.

Pigeon P 67 : mâle, adulte, poids 548 gr.

Régime..... { Son ..... 15 gr. / Semoule .... 25 gr. / Eau ..... 30 cc.

Teneur du régime en Calcium : 40 à 45 mg. par jour.

Prélèvement tous les jours à partir du 10e jour de régime.

1er prélèvement de fèces le 3 janvier 1942, teneur en calcium : 40 mg. A partir de ce jour, injection quotidienne de 0,25 mg. d'Ovoc. P.

2e	prélèvement de fèces	le 4-1-42,	teneur en Ca :	43 mg.
3e	—	5-1-42	—	23
4e	—	6-1-42	—	16
5e	—	7-1-42	—	10
6e	—	8-1-42	—	10
7e	—	9-1-42	—	10
8e	—	10-1-42	—	9
9e	—	11-1-42	—	12
10e	—	12-1-42	—	9
11e	—	13-1-42	—	11

Par conséquent, l'administration entretenue de 0,25 mg. d'ovocycline P par jour détermine, après 24 heures de latence, une augmentation *durable* des plus nettes de l'absorption et de la rétention du Calcium (cf. fig. 40). Avec un régime contenant 30 mg. environ de Calcium, nous avons obtenu une rétention presque totale du Calcium ingéré. (Le Calcium résiduel dans deux de nos cas est inférieur à 1 mg. par jour). Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux précédemment obtenus : l'enrichissement du squelette en Calcium par l'injection

de 0,25 mg. d'ovocycline P par jour, pendant 45 jours, varie entre 1,3 gr. et 1,5 gr. Ici, nous avons obtenu des rétentions de 30 mg. environ par jour (P 64, P 65, P 67). A ce taux, la rétention en 45 jours serait de $30 \times 45 = 1.350$ mg. Ce chiffre correspond bien à la quantité de Calcium dont le squelette s'est enrichi dans l'expérience précitée et nous autorise à dire que la *quantité de Calcium qui est quotidiennement absente des fèces s'est stockée dans le système osseux.*

c) Variation de la teneur en Calcium des fèces après arrêt des injections de folliculine.

Le Pigeon P 80 est injecté pendant vingt jours de 0,25 mg. d'ovocycline P et maintenu à un régime contenant 40 à 45 mg. de Calcium pendant toute la durée du traitement folliculinique. Nous commençons à prélever les fèces le lendemain de la dernière injection d'hormone.

1er	prélèvement de fèces le	1-3-42,	teneur en Ca :	15 mg.
2e	—	4-3-42	—	28
3e	—	5-3-42	—	55
4e	—	6-3-42	—	70
5e	—	7-3-42	—	77
6e	—	8-3-42	—	68
7e	—	9-3-52	—	77
8e	—	10-3-42	—	59
9e	—	11-3-42	—	58
10e	—	12-3-42	—	58

Chez des Pigeons traités dans des conditions identiques (injectés vingt jours de 0,25 mgr. de dipropionate d'œstradiol, les taux de la calcémie ont été les suivants :

Après 20 jours d'injections	550	mg. ‰
5 jours après l'arrêt des injections	250	—
10 jours après l'arrêt des injections	125	—

Par conséquent, l'arrêt des injections de folliculine détermine, dans les jours qui suivent, une véritable *décharge calcique. La réserve calcique accumulée dans le système osseux semble donc être particulièrement labile et la présence de la folliculine, indispensable à son maintien.* Nous avons pu calculer que la moitié du Calcium accumulé était rejeté dans les dix jours qui suivent l'arrêt des injections de folliculine. Ici *encore,* les courbes représentant les variations de la calcémie et de la rétention calcique sont inverses l'une de l'autre (cf. fig. 40).

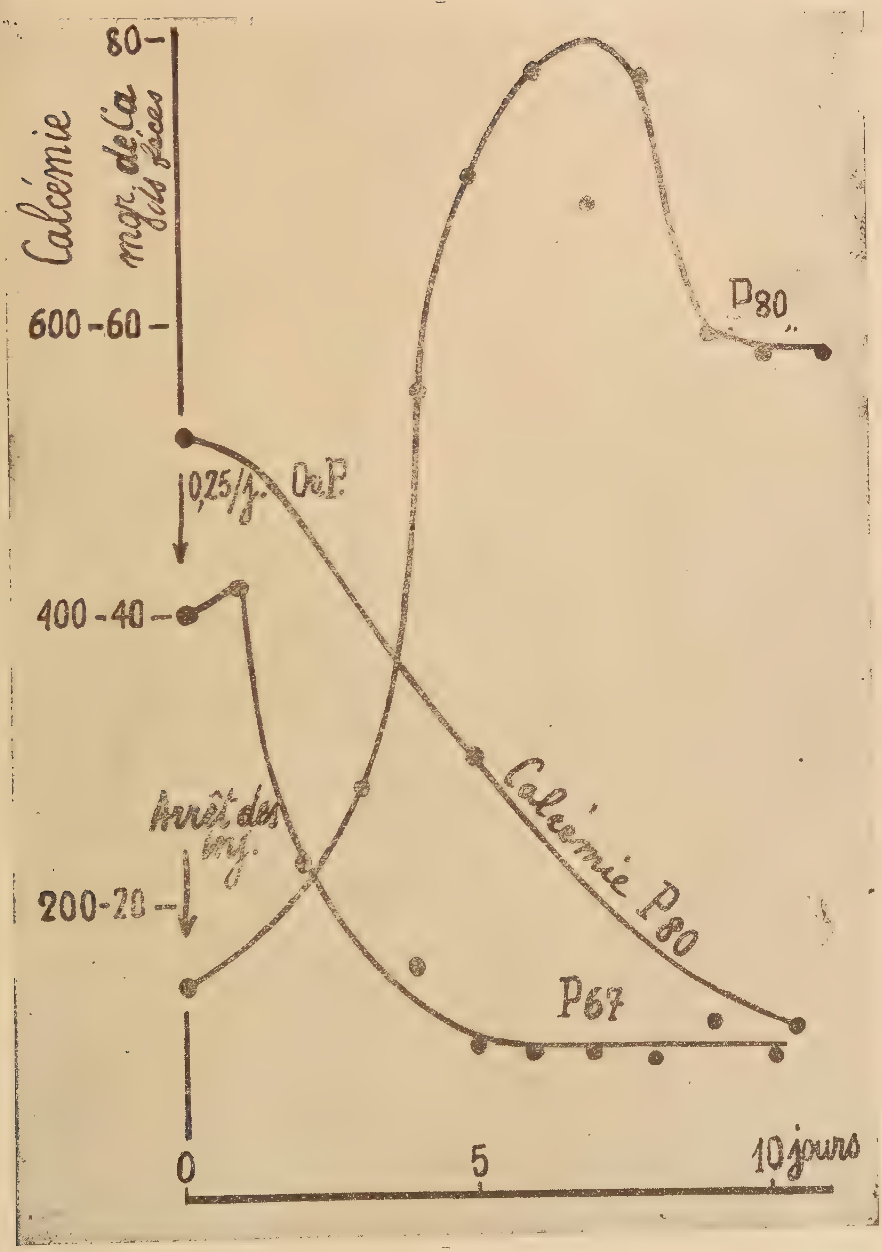
En résumé :

1) La folliculine détermine une *augmentation* considérable de *l'absorption et de la rétention du Calcium alimentaire.*

2) Le Calcium retenu se fixe au niveau du squelette.

3) Au cours de cette rétention expérimentale de Calcium, la *calcémie s'élève considérablement,* témoignant du transit du Calcium vers son lieu d'accumulation, le squelette.

4) Les réserves calciques accumulées dans le tissu osseux sont labiles. *Elles s'éliminent aussitôt que cesse l'action de la folliculine.*



Calcémie
mgr. de Ca
80-
600-60-
400-40-
200-20-
0,25/j. OaP.
Arrêt des inj.
P80
Calcémie P80
P67
0
5
10 jours

FIGURE 40

IV. **Résumé.**

Nos expériences nous ont donc apporté quelques précisions sur les principales étapes du métabolisme du Calcium, soumis à l'influence de la folliculine, au niveau du tube digestif, du sang et du tissu osseux. En effet, sous l'action de la folliculine, nous venons de voir qu'il se produit une augmentation de l'absorption et de la rétention du Calcium au niveau du tube digestif, une hypercalcémie dont les variations sont en rapport étroit avec celles du mouvement calcique au niveau du tube digestif. Enfin, le Calcium, ainsi puisé et véhiculé, est stocké au niveau du squelette.

Ces expériences nous amènent à concevoir que le tissu osseux néoformé se comporte d'une façon spéciale, et que son caractére essentiel est d'être une réserve et une réserve labile.

Chapitre V

Etude microphotométrique des radiographies d'ossification folliculinique

Il nous a paru intéressant de suivre sur des clichés radiographiques échelonnés dans le temps, les modifications que des injections de folliculine provoquent dans le squelette d'un même animal (Benoit, Chechan et Clavert, 1942).

I. Technique utilisée.

La méthode radiographique habituelle ne permet qu'une comparaison purement qualitative des clichés obtenus. L'impossibilité d'assurer, pour chaque examen, des conditions expérimentales rigoureusement identiques, rend d'ailleurs cette comparaison incertaine.

La technique que I. Stein a décrite, pour évaluer la densité des os d'après les clichés radiographiques, répond à ces objections et présente un caractère quantitatif appréciable. Stein utilise un coin d'ivoire à gradins qu'il radiographie en même temps que l'os. Les deux images radiographiques sont ainsi obtenues, sur le même plan, dans des conditions expérimentales identiques. On a donc le droit de rechercher, pour chaque point de l'image osseuse, l'épaisseur d'ivoire donnant le même noircissement de l'émulsion. La méthode est séduisante, pourtant Stein n'en donne pas d'application.

Les dimensions du coin de Stein sont visiblement adaptées à l'étude du squelette humain, nous ne pouvions les adopter sans modifications. Le coin

d'ivoire utilisé au cours de ce travail convient bien à l'étude du squelette des petits animaux : il a 100 mm. de longueur sur 10 de large, et son épaisseur croît régulièrement de 0 à 10 mm. d'une de ses extrémités à l'autre.

Les animaux en expérience étaient immobilisés sur une planchette, le membre à étudier maintenu par des liens en extension et abduction. Une plaque photographique (Lumière, étiquette bleue) était glissée sous le membre. Parallèlement à celui-ci, on disposait le coin d'ivoire. L'ensemble était convenablement centré à 60 cm. de l'anticathode du tube à rayons X. Avec un rayonnement assez mou et peu intense (60 kilovolts, 2 milliampères) et un temps de pose de 40 secondes, on obtenait, après développement, des clichés assez pâles qui conviennent parfaitement à l'analyse microphotométrique.

La région de l'os qu'on se proposait d'étudier était repérée sur le cliché puis examinée point par point au microphotomètre (photoélectrique, non enregistreur de Hilger). Les déviations successives du galvanomètre étaient lues sur l'échelle et notées. On analysait ensuite de la même manière le cliché pour divers points de l'image du coin, correspondants à des épaisseurs croissantes d'ivoire. Une courbe d'étalonnage était tracée. La comparaison des résultats permettait d'assigner à chaque point étudié de l'image osseuse une épaisseur équivalente d'ivoire.

Nous avons ainsi étudié systématiquement les variations de l'ossification du cubitus, du radius, du fémur et du tibia de nos animaux en nous limitant, pour chacun de ces os, à la région moyenne de la diaphyse.

Les résultats ont été traduits en graphiques dans lesquels sont portées en abscisses les distances parcourues sur le cliché par le focus du microphotomètre, et en ordonnées les épaisseurs équivalentes d'ivoire.

II. Critique de la méthode.

Le choix de l'ivoire comme constituant du coin est particulièrement heureux puisque sa composition chimique est voisine de celle de l'os. Les résultats sont dans une large mesure indépendants du degré de pénétration du rayonnement X utilisé. La régularité des courbes d'étalonnage montre que l'homogénéité de notre ivoire est excellente. Pour des clichés suffisamment pâles, ces courbes sont d'ailleurs sensiblement rectilignes.

La méthode est particulièrement bien adaptée à l'étude du squelette de petits animaux car les clichés sont de petites dimensions. La comparaison porte donc sur des points qui s'écartent peu du rayonnement normal ; la distance de la plaque à l'anticathode peut être considérée comme constante. Si l'on superpose les courbes d'ossification obtenues aux différents temps d'une expérience poursuivie sur le même animal, on peut, d'un coup d'œil, saisir le sens des variations de cette ossification dans une région étroite et bien limitée. Le seul défaut, assez sérieux, de la méthode, est qu'elle traduit, comme provenant de l'os, l'absorption causée par les parties molles. Celle-ci est assez importante car on est obligé d'utiliser un rayonnement peu pénétrant. Il en résulte une erreur par excès d'autant plus élevée que les parties molles sont plus épaisses.

Les expériences portèrent sur 4 pigeons qui reçurent quotidiennement 0,25 mg. de folliculine (ovocycline P de Ciba ou dipropionate d'œstradiol). La durée de ce traitement fut de 3 à 7 semaines. Des radiographies des membres inférieur et supérieur furent prises aux temps suivants : 0, 4e jour, puis 1re, 2e, 3e, 4e, 5e, 6e et 7e semaines.

III. **Résultats obtenus.**

1° **Dans les deux premières semaines.**

Les phénomènes osseux, tels qu'on peut les déduire de l'image radiographique, se présentent sous les trois modalités suivantes :

a) la plus fréquente, calcification lente et progressive qui débute vers la fin de la 1re semaine (cf. fig. 41) ;

b) deuxième modalité observée dans 2 cas seulement, calcification brusque et importante. Elle correspond vraisemblablement à la formation d'un amas osseux limité au milieu de la diaphyse, observé parfois à l'autopsie de certains sujets ;

c) décalcification qui peut durer pendant les 15 premiers jours et que nous avons observée chez 2 animaux au niveau d'un os seulement; les autres se calcifiant suivant le mode *a*.

2° **Dans les semaines suivantes.**

En suivant les sujets au delà du 15e jour, on constate que les décalcifications ont cessé. *Tous les os sont en voie de calcification intense.* Le maximum de cette dernière est variable selon les différents os, et se situe :

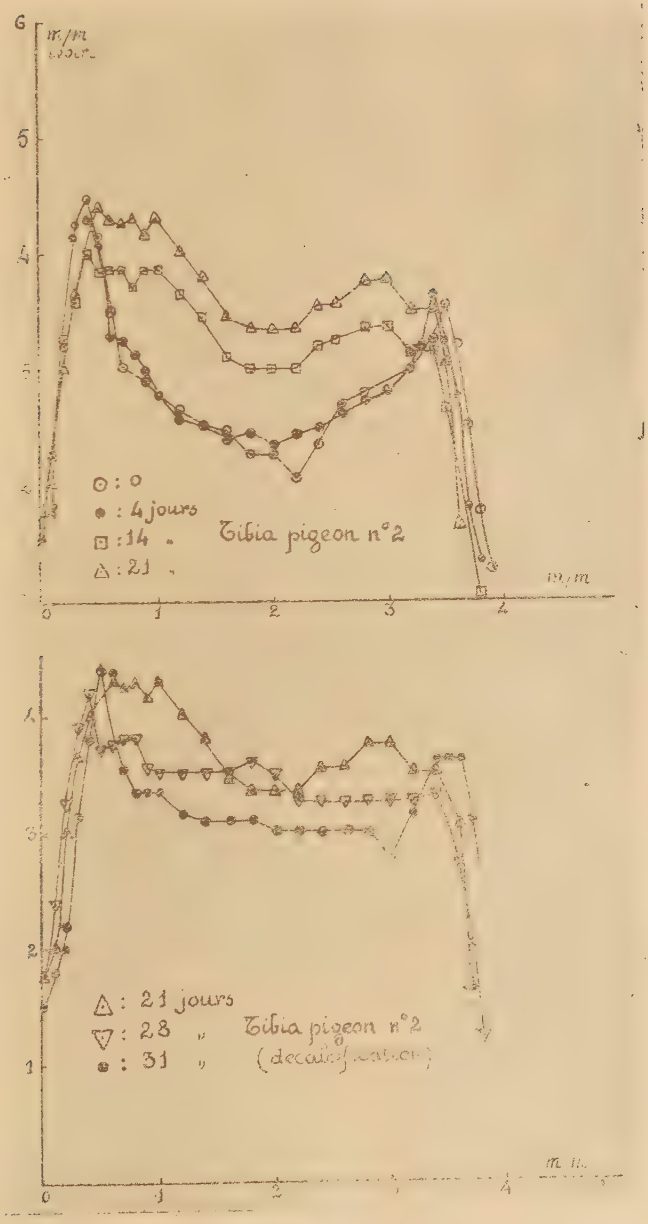


FIGURE 41

pour le fémur : dans la 3e semaine ;

pour le tibia : entre la 3e et la 5e semaine ;

pour le cubitus : dans la 7e semaine ;

pour le radius : dans la 7e semaine.

Au cours de son établissement, la calcification ne se fait pas toujours d'une manière continue. Dans plusieurs cas, nous avons noté, sur un même point du même os, que l'opacité aux rayons augmente, puis diminue pour reprendre ensuite; le dépôt calcique subit donc des fluctuations.

Le maximum une fois atteint, fémur et tibia entrent dans une période de *décalcification progressive* qui se continue, malgré la poursuite des injections de folliculine. Mais ce phénomène n'a qu'une valeur relative car d'autres os, au même moment, continuent à se charger de Calcium.

3° Deux de nos sujets ont cessé de recevoir de la folliculine à partir du 21e jour. L'image radiographique montre que 7 jours plus tard la perte de Calcium est nette, qu'elle est très prononcée après 10 jours et presque complète après 15 jours (cf. fig. 41).

IV. **Résumé.**

La méthode radiographique utilisée permet une étude dynamique précise de l'hyperossification provoquée par la folliculine. Elle confirme que la folliculine enrichit le squelette en Calcium et que sa présence est à tout moment nécessaire pour le maintien du stockage calcique.

Cet enrichissement ne se fait pas d'une manière homogène dans le squelette. A un moment donné, certains os se calcifient, d'autres perdent du Calcium, et en un point donné la substance osseuse présente des fluctuations dans l'emmagasinement du Calcium.

Mais ces faits, qui semblent disparates dans le temps, s'intègrent tous en réalité dans un même processus fondamental : l'enrichissement global du squelette en substance osseuse nouvelle et en Calcium sous l'action de la folliculine.

Chapitre VI

Rôle des parathyroïdes, de l'hypophyse, des thyroïdes dans le mécanisme de l'action de la folliculine

L'injection de folliculine provoque une forte augmentation de la calcémie et de l'hyperostéogenèse chez les Oiseaux. On doit se demander si dans le mécanisme de cette action, un rôle important n'est pas dévolu à certaines glandes endocrines, comme les parathyroïdes, dont on sait le rôle primordial dans la régulation du métabolisme du Calcium, l'hypophyse antérieure qui règle l'activité de beaucoup d'autres glandes endocrines, la thyroïde dont le rôle dans de nombreux métabolisme ne fait plus de doute.

I. Rôle des parathyroïdes.

Riddle et Dotti (1936), se fondant sur l'*absence de l'augmentation de la calcémie* chez le Rat parathyroïdectomisé injecté de folliculine, émettent l'hypothèse que l'action de l'hormone sexuelle sur le Calcium sérique est *secondaire à une action sur les parathyroïdes*. La question du rôle des parathyroïdes dans l'action hypercalcémiante de la folliculine n'a pas reçu, à notre connaissance, chez les Oiseaux, le contrôle de l'expérience indispensable de la parathyroïdectomie combinée avec l'administration de folliculine. La question se posait de savoir si l'ablation des parathyroïdes modifierait l'action hypercalcémiante de la folliculine. Cette expérience a été réalisée chez le Canard par Benoit, Fabiani, Grangaud et Clavert (1941). 30 Canards mâles et femelles, impubères ou castrés, furent pa-

rathyroïdectomisés selon une technique publiée par Benoit, Stricker et Fabiani (1941). 12 d'entre eux ne subirent aucun traitement; les autres reçurent, en une dose unique, 10 mg. d'ovocycline P soit au moment de l'opération, soit à des délais variables avant ou après.

Le tableau et le graphique ci-joints exposent les résultats obtenus (l'opération a été pratiquée au temps 0).

I. **Parathyroïdectomie simple.**

Sujet 1095, femelle, temps zéro : 97,5 mg. Ca par litre de sérum.

4	heures	après l'intervention :	62,5 mg.
8	—	—	47,5 mg.
12	—	—	37,5 mg.
19	—	—	45,5 mg.

Mort après 19 heures.

Sujet 1101, femelle, temps zéro : 115 mg. Ca par litre de sérum.

10 h. 40	33 mg.
22 h. 00	35 mg.

Mort après 22 heures.

Sujet 1116, femelle, temps zéro : 105,5 mg. Ca par litre de sérum.

13 h. 30 après l'intervention : 51 mg. de Ca.

Mort à 13 h. 30.

Sujet 1124, femelle, temps zéro : 85 mg. Ca par litre de sérum.

1 heure après l'intervention .. 82,5 mg.
4 — — 60 mg.

Mort après 15 heures.

Sujet 1185, femelle, temps zéro : 115 mg. Ca par litre de sérum.

13 h. 30 après l'intervention : 65,5 mg.

Mort à ce moment.

2° Parathyroïdectomie suivie d'administration d'ovocycline P.

Sujet 1093, femelle, parathyroïdectomisée. 24 h. après l'intervention, la calcémie est à 37,5 mg. Il reçoit 10 mg. d'ovocycline P à la 26e heure, et meurt 48 heures après l'opération, avec une calcémie à 27,5.

Sujet 1104, mâle castré, parathyroïdectomisé. Il reçoit 4 h. 20 après l'opération 10 mg. d'ovocycline P; 15 h. 30 après l'intervention, le calcium est tombé à 42,5.

3°e Administration d'ovocycline P suivie de parathyroïdectomie.

Sujet 1068, femelle injectée de 10 mg. d'ovocycline P, 2 jours avant l'opération. Calcémie à ce moment : 105. 1 jour avant l'intervention, calcémie

245, puis parathyroïdectomie ; calcémie à ce moment : 544. Mort 43 h. après avec 190 de calcémie.

Sujet 1069, femelle. Injectée de 5 mg. d'ovocycline P, 8 jours avant l'intervention. Calcémie à ce moment : 107,5; 1 jour avant l'opération, il reçoit de nouveau 10 mg. d'ovocycline P. Puis ablation des parathyroïdes; calcémie à 490. *Mort 21 heures après avec 225 de calcémie.*

Sujet 1078, femelle injectée de 10 mg. d'ovocycline P, 2 jours avant l'intervention. Calcémie à ce moment : 125. Puis parathyroïdectomie avec calcémie à 494. *Mort 16 heures après avec 87 de calcémie.*

Sujet 1090, femelle injectée de 10 mg. d'ovocycline P, 31 heures avant l'intervention. Calcémie à ce moment : 90. Puis parathyroïdectomie avec 252 de calcémie. *Mort après 35 heures avec 189,5 de calcémie.*

Sujet 1098, mâle injecté de 10 mg. d'ovocycline P, 4 heures avant la parathyroïdectomie. Calcémie: 112,5. — 14 h. 30 après l'opération, calcémie: 42,5. Mort après 20 heures.

Sujet 1129, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, 2 jours avant l'intervention. Calcémie : 122,5. Puis parathyroïdectomie avec une calcémie de 340 ; 2 heures après, calcémie : 195. — 8 heures : 180. — 2 heures : 143. — Mort après 34 heures, avec 65 de calcémie.

Sujet 1151, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, 3 jours avant. Calcémie : 140. Parathyroïdectomie;

calcémie : 415. — 1 heure après : 292,5. — 4 heures après : 290. — 24 heures après : 95. — Mort après 36 heures, avec 85 de calcémie.

4° Parathyroïdectomie et injection simultanée de 10 mg. d'ovocycline P.

Sujet 1018, calcémie 112,5. Opéré 2 heures après et injecté de 10 mg. d'ovocycline P. Mort après 21 heures avec 37,5 de calcémie.

Sujet 1054, opéré et injecté de 10 mg. d'ovocycline P. Après 25 heures, calcémie à 57,5. Après 35 h. : 59. Après 48 heures : 47,5 et mort.

Sujet 1091, 1 heure avant, calcémie à 119; puis opération et injection de 10 mg. d'ovocycline P. 22 heures après, calcémie: 120. Après 2 jours: 99. Après 3 jours : 88 et mort.

Remarquons tout d'abord combien rapide est la chute de la calcémie entraînée par la parathyroïdectomie. Déjà sensible au bout d'une heure, cette chute est de 30 % après 4 heures et de 53 % après 11 heures (sujet 1124). En ce qui concerne le retentissement de la parathyroïdectomie sur l'action hypercalcémiante de la folliculine, le tableau et le graphique ci-joints montrent qu'une dose massive de folliculine :

1° est incapable de faire remonter une calcémie amenée à un taux très bas par la parathyroïdectomie (ex. : 1093);

2° n'empêche pas la parathyroïdectomie d'entraîner une chute rapide de la calcémie lorsqu'elle est injectée immédiatement après l'opération ou même quelques heures avant (ex. : 1098 - 1104);

3° ne peut pas davanfage maintenir, chez un parathyréoprive, la calcémie élevée qu'elle avait antérieurement provoquée, ni même empêcher que l'ablation des parathyroïdes entraîne une chute brutale de cette calcémie (ex. : 1068 et 1078). Cette chute peut être considérable : par exemple la calcémie du sujet 1078 s'effondre *de 494 à 87 en 16 heures.*

Il ressort incontestablement de ces faits que la présence des parathyroïdes est *absolument indispensable à la stimulation de la calcémie par la folliculine.* (Cf. fig. 42.)

En résumé :

La parathyroïdectomie entraîne une chute rapide et accentuée de la calcémie, que ne peut ralentir ni diminuer une forte dose de folliculine injectée soit avant, soit pendant, soit après l'opération. Les parathyroïdes sont donc absolument indispensables au mécanisme de l'action de la folliculine sur la calcémie, donc très vraisemblablement sur l'ostéogenèse folliculinique, comme nous l'avons précédemment démontré.

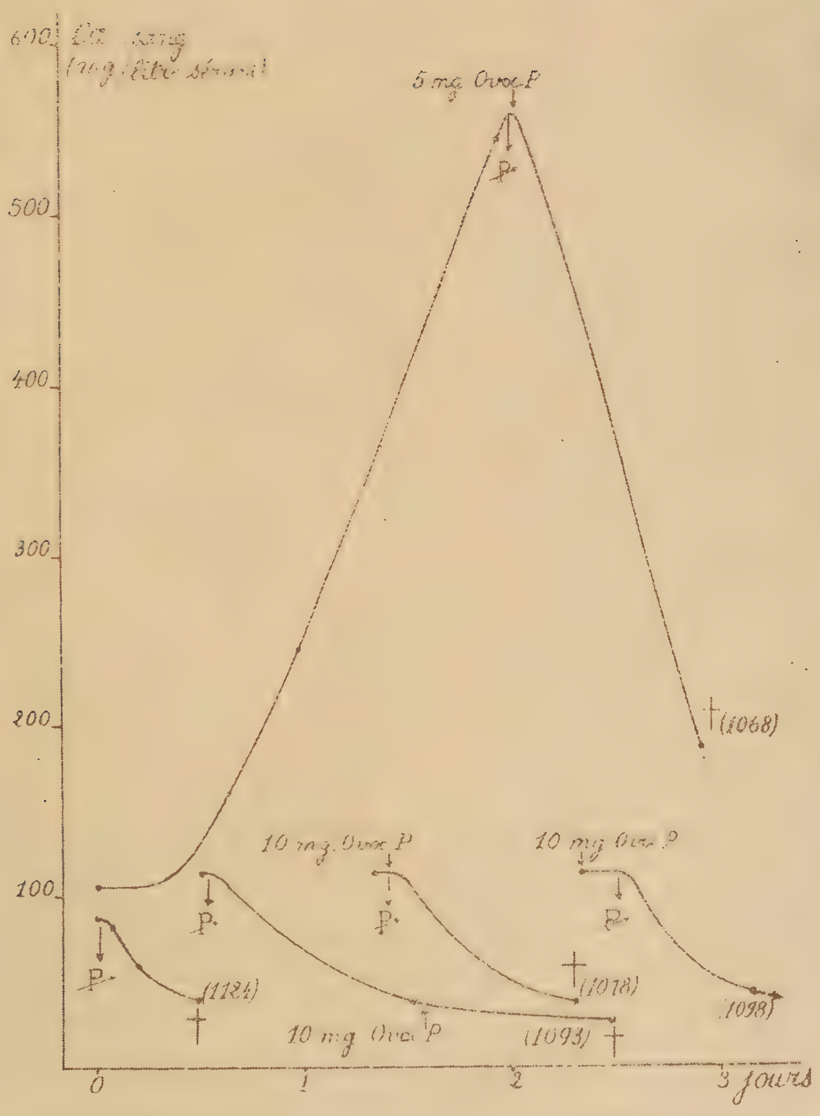

600
500
400
300
200
100
5 mg Ovo-P
P
(1068)
10 mg Ovo P
10 mg Ovo P
P
P
P
(1124)
(1018)
(1098)
10 mg Ovo P
(1093)
0
1
2
3 jours

FIGURE 42

II. Rôle de la préhypophyse.

Nous venons de montrer que l'action hypercalcémiante de la folliculine ne se manifeste qu'en présence des parathyroïdes. A côté du rôle indispensable ainsi démontré de ces glandes dans le mécanisme de l'action hypercalcémiante de l'hormone femelle, on peut se demander si l'hypophyse ne joue pas, elle aussi, un certain rôle dans ce mécanisme, en agissant sur la calcémie par l'intermédiaire des parathyroïdes ou par une autre voie.

L'existence d'une hormone hypophysaire parathyréotrope est niée par quelques auteurs, sur la base des résultats négatifs d'expériences mettant en jeu l'hypophyse (ablation, extraits), l'activité des parathyroïdes étant jugée par leur structure et par le taux de la calcémie. D'autres auteurs admettent l'existence d'une hormone parathyréotrope sur la base des arguments suivants : diminution de volume et parfois altérations structurales des parathyroïdes et baisse de la calcémie, consécutive à l'hypophysectomie; augmentation de volume des parathyroïdes et baisse de la calcémie, consécutive à l'injection d'extraits hypophysaires et dans certains cas de tumeurs hypophysaires.

En ce qui concerne le problème plus particulier des rapports entre l'hypophyse et la calcémie, les avis se partagent ainsi : *l'hypophysectomie* n'in-

fluencerait pas, pour Anderson et Oastker (1938), la calcémie du Rat, ni pour Mazzocco (1927), Gerschmann (1931, Speranskaya (1938) celle du Chien. Elle la ferait au contraire baisser, selon Hogben, Charles et Slome (1931), Shapiro et Zwarenstein (1931) chez Xenopus, et selon Koster et Geesing (1929) et Vernetti (1939) chez le Chien.

Quant aux *extraits hypophysaires,* ou bien ils n'auraient aucune action sur la calcémie chez le Rat (Dixon, 1933) et chez le Lapin (Cattaneo, 1938), ou bien ils la feraient baisser : extrait thyréotrope chez la Poule (Altmann et Hutt), hormone de croissance chez le Lapin (Hogben et Charles, 1932) et le Chien (Teel et Watkins, 1929), pituitrine chez le Xenopus (Shapiro et Zwarenstein, 1933). Ou enfin ils la feraient monter (Shapiro et Zwarenstein, 1931, chez le Xenopus — Friedgood, 1936, chez le Cobaye — Hoffmann et Anselmino, 1934, chez le Chien — Riddle et Dotti, 1936, chez le Pigeon).

Cette action hypercalcémiante de l'hypophyse se ferait, selon les auteurs, soit par l'intermédiaire des parathyroïdes (Hoffmann et Anselmino, 1934), soit par celui de l'ovaire et des parathyroïdes (Riddle et Dotti, 1936), soit par voie directe (Vernetti, 1936).

Nous avons nous-même entrepris l'étude de cette question chez le Canard (cf. Benoit, Clavert et Fabiani, 1942). Nous rapportons ici les résultats de la préhypophysectomie, seule ou combinée avec l'injection de folliculine, obtenus chez 28 animaux.

Sujet 1119, mâle hypophysectomisé, calcémie : 105 — après 24 heures, calcémie : 112 — 2 jours : 127,5 — 3 jours : 127,5. — Mort au 3e jour.

Sujet 1122, mâle hypophysectomisé, calcémie : 137 — après 1 jour : 100 — 2 jours 112,5 — 3 jours: 132,5 — 9 jours : 125 — le 11e jour : 120.

Sujet 1133, mâle hypophysectomisé, calcémie : 132,5 — 1er jour : 132,5 — 2e jour : 125 — 6e jour : 112,5.

Sujet 1132, mâle hypophysectomisé, calcémie : 160 — 2e jour : 129,5 — 4e jour : 127,5. — Mort le 5e jour.

Sujet 1170, mâle hypophysectomisé, calcémie : 125 — 1er jour : 132,5 — 2e jour : 135. — Mort le 3e jour.

Sujet 1152, femelle hypophysectomisée, calcémie: 130 — 4e jour : 142,5.

Sujet 1140, femelle hypophysectomisée, calcémie: 125 — 2e jour : 130,5 — 4e jour : 112,5 — mort le 17e jour, calcémie : 109,5.

Sujet 1175, femelle hypophysectomisée, calcémie: 110 — 8e jour : 95.

Sujet 1142, femelle hypophysectomisée, calcémie: 122 — 2e jour : 125 — 6e jour : 105.

Sujet 1144, femelle hypophysectomisée, calcémie: 125 — 4e jour : 120 — 5e jour : 110.

Sujet 1137, mâle hypophysectomisé, calcémie ; 125 — 7e jour : 112,5.

Les autopsies ont été échelonnées entre 2 et 17 jours après l'intervention. Aucun reste hypophysaire n'a été retrouvé, sauf des vestiges infimes dans 3 cas (estimés, sur coupes sériées, à 0,1 — 0,1 — 0,05 milligramme).

2° Canards préhypophysectomisés puis injectés d'une dose unique de 10 mg. de dipropionate d'œstradiol

Sujet 1122, hypophysectomisé depuis 11 jours, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 120 — 24 heures après : 162,5 — mort 26 heures après l'injection d'ovocycline P, calmémie : 197,5.

Sujet 1137, hypophysectomisé depuis 7 jours, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 112,5 — 1 jour après l'injection d'ovocycline P : 122,5 — 2e jour : 226 — 3e jour : 250 ;— 4e jour : 222,5 — 5e jour : 207,5 — 6e jour : 145 — 7e jour : 175 — 8e jour : 150 — 9e jour : 127,5 — mort le 11e jour (18 jours après l'hypophysectomie) : calcémie : 105.

Sujet 1163, hypophysectomisé depuis 6 jours, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 95 — 1er jour après l'injection d'ovocycline P : 190 — 3e jour : 270 — 5e jour : 170 — 6e jour : 150 — 9e jour : 162,5 — mort le 19e jour après l'hypophysectomie.

Sujet 1175, hypophysectomisé depuis 12 jours, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 90 — 4 jours après l'injection d'ovocycline P : 235 — mort le 5e jour (17e jour après l'hypophysectomie), calcémie : 235.

3° Canards recevant une dose unique de 10 mg. d'ovocycline P puis préhypophysectomisés

Sujet 1146, injection de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 135, puis 3 jours plus tard, calcémie : 290 et hypophysectomie. — 1 heure après l'opération : 300 — 4 h. après : 305 — 24 h. : 245 — 48 h. : 170 — 3 jours : 132,5 — 4 jours : 150 — 5 jours : 140 — 7 jours : 130 — mort 15 jours après l'hypophysectomie, calcémie : 107,5.

Sujet 1127, injection de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 130 puis 2 jours après : hypophysectomie, calcémie : 471 — *8 heures après : 512* — 24 h. : 438 — 2 jours : 354,5 — 3 jours : 250,5 — 4 jours : 190 — 5 jours : 152,5 — mort 6 jours après l'hypophysectomie, calcémie : 150.

Sujet 1154, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 115 — 2 jours après hypophysectomie, calcémie : 360 — 24 h. après : 355 — 2 jours : 375 — 3 jours : 362,5 — 4 jours : 290 — 5 jours : 182,5. Ce sujet présentait un vestige infime d'hypophyse évalué à 0,06 mg.

Sujet 1157, injecté de 10 mg. d'ovocycline P, calcémie : 120 — 2 jours après hypophysectomie, calcémie : 275 — 1 jour après : 295 — 2 jours : 180 — 3 jours : 192 — 4 jours : 152,5 — 6 jours : 127,5 (cf. fig. 43).

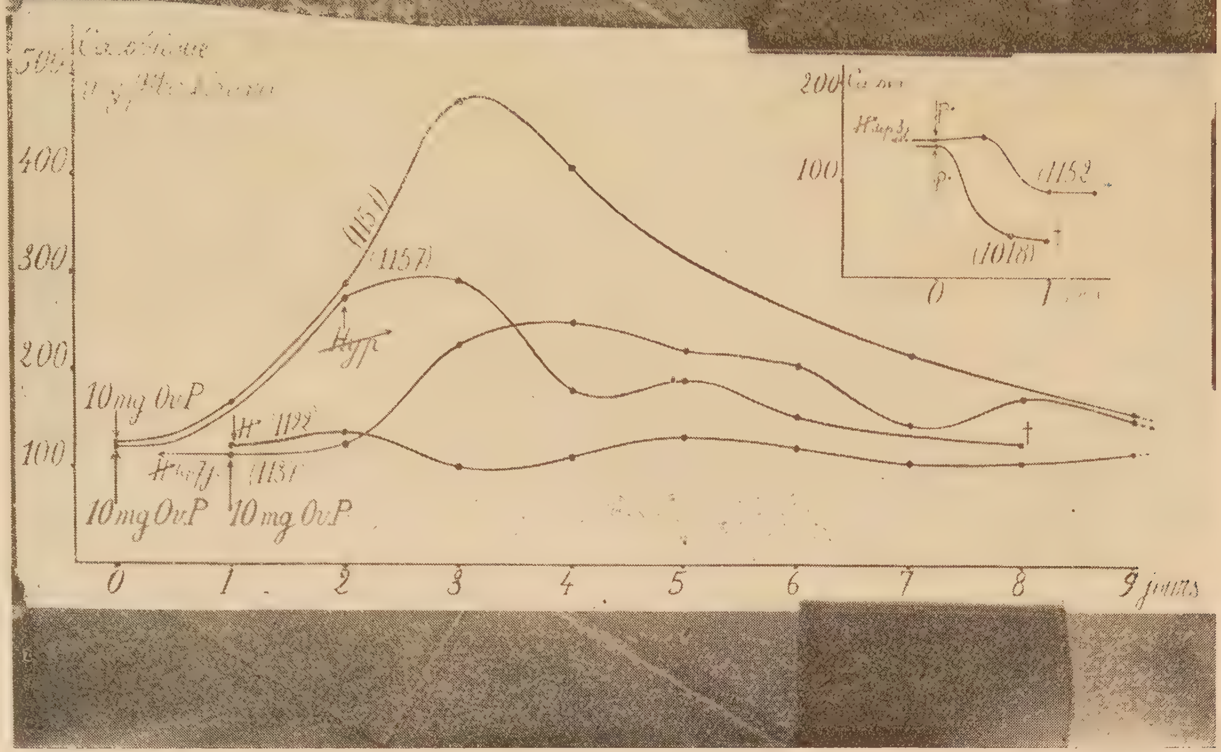

500
400
300
200
100
10 mg Ov.P
10 mg Ov.P
10 mg Ov.P
(1151)
(1157)
(1151)
Hypp
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9 jours
200
100
(1152
(1018)
0

FIGURE 43

4° **Canards hypophysectomisés puis parathyroïdectomisés**

Sujet 1152, hypophysectomisé, calcémie : 130 — 4 jours après, parathyroïdectomisé, calcémie : 142,5 — 10 h. 30 après : 146 — 24 h. : 90 — mort après 34 h., calcémie : 90.

Sujet 1142, hypophysectomisé, calcémie : 122 — 6 jours après, parathyroïdectomisé, calcémie : 105 — 9 h. après : 82,5 — mort 22 h. environ après.

Sujet 1140, hypophysectomisé, calcémie : 125 — 5 jours après, parathyroïdectomisé, calcémie : 102,5 — 10 h. après : 119,5 — mort après 20 h. environ.

Sujet 1146, hypophysectomisé, calcémie : 135 — 11 jours après, parathyroïdectomisé, calcémie : 115 — 1 h. après : 112,5 — 6 h. après : 102,5 — 24 h. après : 80 — 2e jour : 82,5 — 3e jour : 90 et mort.

L'étude de ces observations nous permet de faire les constatations suivantes :

1°) *L'hypophysectomie influence très peu la calcémie* du Canard. On constate tout au plus une légère élévation pendant les jours qui suivent l'opération, puis elle baisse faiblement de 10 à 15 mg. pour 100 en moyenne (cf. fig. 43).

2°) Sous l'action de la folliculine la calcémie des Canards préhypophysectomisés s'élève et *décrit une courbe régulière* en cloche, mais le *maximum* de cette courbe n'atteint que la *moitié environ de celui des courbes obtenues* chez les témoins (cf. fig. 43).

3°) Chez les animaux opérés 2 à 3 jours après avoir été injectés d'une dose unique de 10 mg. d'ovocycline P., l'hypophysectomie brise la courbe de *la calcémie* qui cesse brusquement de croître mais ne redescend que très lentement.

4°) *La parathyroïdectomie effectuée chez des hypophysectomisés* ne détermine qu'une *baisse légère et lente, surtout au début, du Calcium-sérique.*

En résumé : la suppression de la préhypophyse affecte peu la calcémie. Elle la ferait, en moyenne, légèrement baisser. Mais elle freine considérablement, chez les sujets injectés de folliculine, l'augmentation de la calcémie causée par cette hormone. Chez les parathyroïdectomisés, elle freine également la chute calcémique entraînée par l'ablation de ces glandes. Ces trois résultats montrent que la préhypophyse joue un rôle incontestable dans le réglage de la calcémie mais ce rôle n'est que secondaire. *Tout se passe comme si la préhypophyse accentuait, amplifiait toute variation de la calcémie, soit vers la hausse, soit vers la baisse.* Ce phénomène rappelle la régulation de la glycémie sous l'influence du pancréas endocrine et de l'hypophyse.

ACTION OSTEOGENETIQUE DE LA FOLLICULINE CHEZ LE CANARD HYPOPHYSECTOMISE

Nous avons également injecté un Canard préhypophysectomisé (sujet 1165) de 1 mg. d'ovocycline P. pendant 15 jours pour nous rendre compte de l'action ostéogénétique de la folliculine en absence d'hypophyse antérieure. Chez cet animal nous avons obtenu au niveau des fémur, tibia, radius et cubitus une ostéogenèse importante mais toutefois moins accentuée que chez les sujets normaux.

Par conséquent, *l'action ostéogénétique de la folliculine se manifeste en absence d'hypophyse antérieure.*

III. Rôle de la thyroïde.

Peu d'auteurs ont étudié, à notre connaissance, le rôle de la thyroïde dans l'action hypercalcémiante de la folliculine. On sait que dans l'hyperthyroïdisme le squelette se raréfie souvent et que par contre dans l'hypothyroïdisme le squelette s'enrichit en calcium (Askanasy). Il nous a paru logique de rechercher la possibilité d'une influence thyroïdienne sur l'hypercalcémie et l'hyperostéogenèse folliculinique.

Nous avons dans ce but :

1°) Injecté une dose unique de 10 mg. d'ovocycline P. à 3 canards thyroïdectomisés et comparé les réponses obtenues à celles des témoins.

2°) Refait cette expérience chez deux de ces thyréoprives en injectant en plus quotidiennement 1 mg. de thyroxine pour essayer d'obtenir des réponses se rapprochant de celles des témoins.

Voici les résultats obtenus (cf. graphique 44) :

1° Canards thyroïdectomisés

injectés de 10 mg. d'ovocycline P en une seule dose

Sujet 1173, thyroïdectomisé le 10 novembre 1941. — *1re injection de folliculine* le 25-11-41, calcémie :

130 — 2e *jour : 179* — 4e jour : 257,5 — 6e jour : 200 — 8e jour : 137,5.

— 2e *injection de folliculine* le 1-12-41, calcémie : 135 — 2e *jour : 190* — 4e jour : 280 — 6e jour : 242.

— 3e *injection de folliculine* le 21-1-41, calcémie : 137,5 — 2e *jour : 182,5* — 4e jour : 223 — 6e jour : 300 — 8e jour : 197,5.

— 4e *injection de folliculine* le 9-2-42, calcémie : 140 — 2e *jour : 195* — 4e jour : 345 — 6e jour : 300 — 8e jour : 260.

— 6e *injection de folliculine* le 15-5-42, calcémie : 150 — 2e *jour : 300* — 4e jour : 285 — 6e jour : 290 — 8e jour : 250.

Sujet 1174, thyroïdectomisé le 13-10-41, calcémie: 125 — injecté de folliculine le 23-10-41, calcémie : 105 — 2e jour : 200 — 4e jour : 315 — 6e jour : 175 — 8e jour : 144.

Sujet 1177, thyroïdectomisé le 10-11-41, calcémie : 135.

— 1re *injection de folliculine* le 17-11-41, calcémie : 135 — 2e jour : 270 — 4e jour : 332,5 — 6e jour : 200 — 8e jour : 155.

— 2e *injection de folliculine* le 2-1-42, calcémie : 136 — 2e jour : 336,5 — 4e jour : 420 — 6e jour : 347 — 8e jour : 189.

— 3e *injection de folliculine* le 11-3-42, calcémie : 130 — 2e jour : 295 — 4e jour : 400 — 6e jour : 295 — 8e jour : 257.

2° **Canards témoins**

injectés d'une dose unique de 10 mg. d'ovocycline P

Sujet 1172, injecté de 10 mg. d'ovocycline P le 15-4-42, calcémie : 155 — 2e jour : 435 — 4e jour : 607 — 6e jour : 360 — 8e jour : 292.

Sujet 1193, injecté de 10 mg. d'ovocycline P le 15-6-42, calcémie : 140 — 2e jour : 525 — 4e jour : 540 — 6e jour : 390 — 8e jour : 195.

3° **Canards thyroïdectomisés**

injectés de 10 mg. d'ovocycline P en une fois

puis de 1 mg. de thyroxine par jour.

Sujet 1173, 5e injection de folliculine le 15-4-42, calcémie : 125 — *2e jour : 415* — 4e jour : 457,5 — 6e jour : 250 — 8e jour : 220.

Sujet 1177, 4e injection de folliculine le 30-4-42, calcémie : 117,5 —2e jour : 415 — 4e jour : 445 — 6e jour : 250 — 8e jour : 165.

De ces résultats, nous pouvons déduire que :

1) La thyroïdectomie pure et simple ne paraît pas affecter sensiblement la calcémie dans nos expériences.

2) Elle *freine* considérablement chez les sujets injectés de folliculine l'augmentation de la calcémie : celle-ci décrit une courbe régulière en cloche, mais le *maximum* de cette courbe n'atteint que la moitié environ de celui des courbes obtenues chez les té-

moins. En outre, la vitesse avec laquelle s'accomplit cette hypercalcémie est réduite par rapport à celle que l'on observe chez les normaux (cf. fig. 44).

3) L'injection de 1 mg. de thyroxine par jour en plus de 10 mg. d'ovocyclinė P aux Canards thyroïdectomisés permet d'obtenir une courbe se rapprochant de celle des animaux témoins.

L'influence de la thyroïde sur le mécanisme de l'action de la folliculine vis-à-vis de la calcémie rappelle celle de l'hypophyse. On peut se demander si l'action de l'hypophyse ne se ferait pas par l'intermédiaire de la thyroïde. Dans tous les cas, thyroïde et hypophyse ne jouent qu'un *rôle accessoire*. Tout se *passe comme si elles amplifiaient* l'action hypercalcémiante de la folliculine.

Quant au sujet 1174, il reçut des doses continues de folliculine (10 mg. tous les deux jours pendant 20 jours). Nous avons obtenu dans ce cas encore une hyperostéogenèse au niveau des os longs des membres pourvus de moelle.

Par conséquent, malgré l'absence de thyroïde, l'action ostéogénétique de la folliculine *se manifeste nettement*.

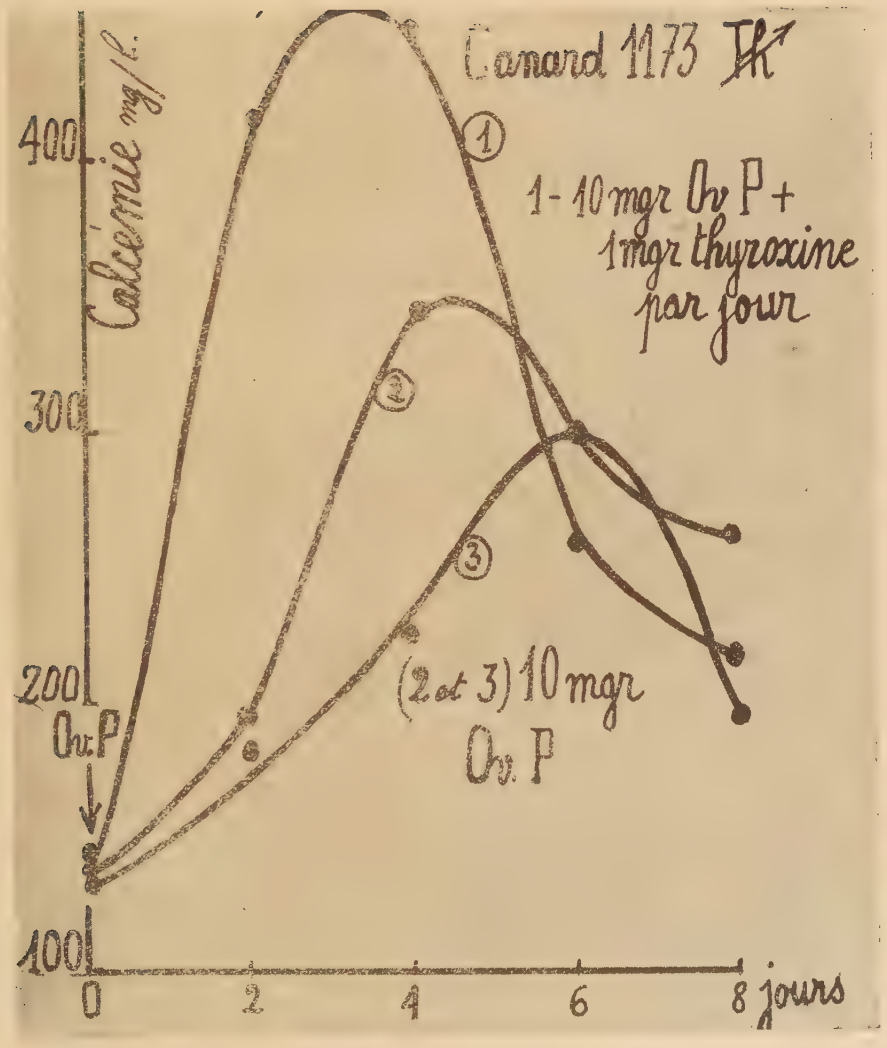

Canard 1173
Calcémie mg/l.
400
300
200
100
Ov P
1 - 10 mgr Ov P +
1 mgr thyroxine
par jour
(2 et 3) 10 mgr
Ov P
0
2
4
6
8 jours

FIGURE 44

IV. **Résumé.**

Seules les parathyroïdes sont indispensables pour que l'action hypercalcémiante de la folliculine se manifeste. Thyroïde et hypophyse ne sont nullement nécessaires. Elles ne jouent que le rôle accessoire d'amplificateurs.

Chapitre VII

Mécanisme d'action de la folliculine

Nous venons de voir que la folliculine possède une action ostéogénétique nette, une action importante sur l'absorption et la rétention du Calcium alimentaire, enfin une action hypercalcémiante. Comment synthétiser ces différentes actions pour expliquer la constitution de l'os folliculinique ? Plusieurs hypothèses ont déjà été proposées pour rendre compte de l'influence de la folliculine sur le Calcium sérique.

Pour Charles et Hogben (1933), le follicule en croissance stimulerait les parathyroïdes, à moins que cette stimulation ne soit causée par la distension de l'oviducte.

Shapiro et Zwarenstein (1933) admettent que l'ovaire et l'hypophyse exercent indépendamment l'un de l'autre une action sur la calcémie, probablement par l'intermédiaire d'une autre glande endocrine qui ne serait autre que la parathyroïde.

Altmann et Hutt (1938), sur la base d'examens cytologiques des parathyroïdes, supposent que la folliculine exerce une action, directe ou indirecte (par l'intermédiaire de l'hypophyse), sur les parathyroïdes. Celles-ci seraient en dernière analyse responsables de l'élévation de la calcémie.

Ruppli et Dotti (1936), se fondant sur l'absence d'augmentation de la calcémie, émettent l'hypothèse que l'action des hormones sexuelles sur le Calcium sérique est *secondaire* à leur action sur les parathyroïdes. Ils constatent également, qu'après hypophysectomie, la folliculine fait encore monter fortement la calcémie chez le Pigeon. L'hypophyse ne jouerait donc pas dans le mécanisme en question un rôle essentiel.

Enfin, Pfeiffer et Gardner (1938) croient à une action directe de la folliculine sur l'os, mais ils se contentent là d'émettre une hypothèse.

Nous voyons qu'à l'exception de Pfeiffer et Gardner, tous les auteurs pensent que l'action hypercalcémiante de la folliculine serait due à une *stimulation directe ou indirecte des parathyroïdes*.

Or, chez les Oiseaux qui, alimentés normalement, présentent une hypercalcémie folliculinique, on n'observe *aucun* signe classique d'hyperparathyroïdisme. Il n'y a ni augmentation de l'excrétion calcique ni modification du Calcium ionisé (W. Bloom, M. Bloom, E. McLean (1941). Le Phosphore subit des variations parallèles à celles du Calcium (Benoit, Mussfeldschmitt et Grangaud (1941). En outre, cette hypercalcémie détermine une ostéogenèse importante alors que l'hypercalcémie par hyperfonctionnement parathyroïdien s'accompagne toujours de destruction osseuse considérable. Enfin, nous avons entrepris avec M. le Professeur Benoit et Mlle Leportois des examens cytologiques des parathy-

roïdes des sujets traités à la folliculine : il ne ressort jusqu'à présent aucun argument évident, favorable à une stimulation des cellules parathyroïdiennes ; tout au plus y aurait-il peut-être une stimulation des mitoses des cellules parathyroïdiennes au début du traitement. Pour ces différentes raisons, il nous semble que l'hypercalcémie folliculinique s'effectue, dans les *conditions physiologiques*, sans grandes modifications du fonctionnement des parathyroïdes. Ceci ne veut pas dire que les parathyroïdes ne jouent pas un autre rôle, ainsi que nous le verrons plus tard.

La *folliculine* agit incontestablement au niveau de l'os en y déterminant la *formation d'une matrice protéique calcaffine*. Cette conception s'appuie sur deux faits : sur l'observation histologique tout d'abord qui révèle à l'évidence la construction abondante d'une nouvelle matière préosseuse ; en second lieu sur l'analyse chimique des pièces osseuses, analyse qui, pratiquée sur des fragments de fémur et de cubitus, nous révèle que l'augmentation de la partie organique de l'os précède, dans tous les cas étudiés, celle de la partie minérale. Autrement dit, l'osséine augmente nettement chez les animaux folliculinisés dans les premiers jours qui suivent le début du traitement hormonique (Benoit, Clavert et Grangaud ; Ettori, Grangaud, Benoit et Clavert, 1942).

L'édification de la matrice protéique apparaît donc comme la première modification du squelette qui se produise sous l'action de la folliculine.

La folliculine possède en outre une deuxième action importante que nous avons démontrée plus haut. Nous rappelons que, chez les animaux normaux recevant une alimentation suffisamment riche en Calcium, la folliculine détermine une *augmentation de l'absorption et de la rétention calciques*. Corrélativement se produit une hypercalcémie qui correspond au transport de ce supplément de Calcium vers le squelette où il est emmagasiné.

Tels seraient les deux effets fondamentaux de la folliculine sur le métabolisme normal du Calcium et sur le squelette.

En ce qui concerne maintenant les parathyroïdes, nous avons vu qu'elles sont indispensables à l'action hypercalcémiante de la folliculine. Quel rôle peut-on leur attribuer ? Rappelons d'abord leur rôle bien connu au niveau de l'os. On admet que la parathormone est indispensable à la désassimilation calcique, donc à la libération du Calcium du tissu osseux en vue de son utilisation dans l'organisme.

La parathormone n'agit-elle pas aussi dans des phénomènes préliminaires ? Tout d'abord dans la fixation du Calcium sur la matrice protéique de l'os ? Diverses expériences ont mis en évidence chez le rat que la parathormone facilite et augmente le dépôt calcique dans l'os. (Hueper W.-C., 1927 ; Bauer et Albright, 1929 ; Selye, 1932 ; Burrows, 1938 ; Itho et Sey, 1938). Mais elles ne démontrent pas que cette action se produit au niveau de l'os lui-même. Et l'on peut se demander si l'hormone parathyroïdienne ne pourrait pas également jouer

un rôle important dans l'absorption intestinale du Calcium. Les travaux relatifs à ces questions ne sont ni assez nombreux ni assez démonstratifs pour que nous puissions en dégager des conclusions précises.

En définitive, *la folliculine posséderait une double action :* elle agirait d'une part directement sur l'os en y déterminant la *formation d'une matrice protéique calcaffine.* Ce rôle semble fondamental. D'autre part, elle déterminerait une *augmentation de l'absorption et de la rétention calciques* et secondairement une *hypercalcémie,* qui assurerait le transport du Calcium jusqu'au squelette où il se stockerait en se fixant sur la matrice protéique, préalablement construite. Ce mécanisme nécessite, pour se produire, un ravitaillement normal en Calcium.

Conclusions générales

Conclusions générales

Notre étude de l'action de la folliculine sur le métabolisme du Calcium et le système osseux des Oiseaux nous conduit aux conclusions suivantes :

1° La folliculine détermine chez les Oiseaux une *ostéogenèse importante au niveau de tous les os* du squelette, mais principalement au niveau des *os longs pourvus de moelle hématopoïétique* (fémur, tibia, radius et cubitus). *L'intensité de l'ostéogenèse est proportionnelle* d'une part à la *dose quotidienne* de folliculine injectée, d'autre part à la *durée du traitement*. Il existe un *seuil d'action* chez les Pigeons, situé entre 30 et 40 γ de dipropionate d'oestradiol. L'intensité de la réponse ostéogénétique varie également avec l'*âge* et le *sexe* des sujets utilisés. Les adultes réagissent mieux que les impubères; les femelles et les castrats, mieux que les mâles adultes. Le *testicule freine* l'action ostéogénétique de l'hormone femelle. L'os folliculinique n'a qu'une existence éphémère. *Dès que cesse l'action de la folliculine, l'os néoformé se résorbe.*

2° L'os folliculinique se présente histologiquement comme une dentelle d'*os médullaire* possédant une charpente collagène qui reste moins dif-

férenciée que celle de l'os ancien. Il est *labile* et se résorbe par *ostéoclasie* dès que cesse l'action de l'hormone.

3° Lors d'un *traitement prolongé* à la folliculine, l'os folliculinique commence à présenter, à partir du soixantième jour, des phénomènes de *résorption spontanée* malgré la continuation des injections. Ce processus a pu être étudié radiographiquement sur l'animal vivant. Il s'effectue essentiellement *par ostéolyse.*

4° L'*étude chimique* nous permet de constater que la première modification qui s'opère au niveau d'un os, sous l'action de la folliculine, est une *augmentation du taux de l'osséine.* Il semble donc que la folliculine détermine, en premier lieu, l'*édification d'une matrice protéique calcaffine* qui secondairement fixe du Calcium en quantité croissante. Cet os folliculinique devient *plus minéralisé* que l'os ancien et particulièrement riche en *sels de chaux.* Il ne s'agit pas de simples mutations calciques puisque toutes les pièces du squelette s'enrichissent en Calcium. L'enrichissement global du squelette peut dépasser en 45 jours 50 % de la teneur totale en *Calcium de l'organisme.* L'*os constitué* sous l'influence de la folliculine est donc un os qui, du point de vue chimique, est surchargé de sels de Calcium et qui, du point de vue histologique, présente une grande surface de contact avec le tissu médullaire, ce qui permet aux phénomènes de dépôt et de départ calcique de se produire avec rapidité et in-

tensité selon que la folliculine augmente ou disparaît dans le sang circulant. C'est donc un os *spécialement adapté à la fonction de réserve calcique.*

5° Le Calcium qui s'accumule dans l'os est d'origine alimentaire. Nous avons pu démontrer que l'*organisme, sous l'action de la folliculine, résorbe et retient beaucoup plus de Calcium que normalement.*

6° L'injection de folliculine en quantité suffisante détermine une *augmentation du taux de la Calcémie.* Cette hypercalcémie folliculinique est, *dans les conditions normales,* en relation étroite avec l'augmentation de l'absorption et de la rétention du Calcium. *Dans les conditions anormales* d'une alimentation déficitaire en Calcium, la folliculine détermine encore de l'hypercalcémie, mais par un autre mécanisme. Le Calcium sérique provient alors, selon toute vraisemblance, d'une résorption au niveau du squelette.

7° Parmi les glandes endocrines, seules les parathyroïdes sont *absolument indispensables* à l'action hypercalcémiante de la folliculine. *Thyroïde et Hypophyse* ne jouent que le rôle accessoire d'*amplificateurs* de cette action.

8° L'action ostéogénétique de la folliculine serait donc la conséquence d'une double action de cette hormone. Elle agirait d'une part directement sur l'os en y déterminant la *formation d'une matrice*

protéique calcaffine ; d'autre part, elle *augmenterait l'absorption et la rétention calciques* et conditionnerait secondairement une *hypercalcémie* qui assurerait le transport du Calcium jusqu'au squelette où il se stockerait en se fixant sur la matrice protéique. Ce mécanisme nécessite, pour se produire, un *ravitaillement normal en Calcium.* Il implique certainement aussi une participation indiscutable des parathyroïdes que nous n'avons pas encore pu préciser.

Bibliographie

Bibliographie

ALTMANN (M.) & HUTT (F.-B.). — The influence of estrogen in egg. yolkupon avian blood calcium. (*Endocr.*, 1938, 23, 793-99).

ANDERSON (A.-B.) & OASTLER (E.-G.). — The effect of hypophysectomy on the blood calcium and P of the rat. (*J. Physiol.*, 1938, 92, 124-30).

ARNOLD (O.), HOLTZ (F.) & MARX (H.). — Uber die Beziehungen der Sexualhormone zum Kalkstoffwechsel und zum Knochenmark. (*Naturwiss.*, 1936, 314-17).

ARNOLD (O.), HAMPERL (H.), HOLTZ (F.), JUNKMANN (K.) & MARX (H.). — Uber die Wirkung des Follikelhormons auf Knochenmark und Blut bei Hunden. (*Naun. Schmiedeberg Arch.*, 1937, 186, 1-24).

AVERY (T.-B.), SCOTT (H.-M.) & CONRAD (R.-M.). — Blood calcium level of the fowl following injections of Theelin. (*Endocr.*, 1940, 27, 83-86).

BACH (E.). — Follikelhormon und Kalkstoffwechsel. (*Klin. Woch.*, 1937, 16, 280).

BENOIT (J.), CABANNES (R.), MESSERSCHMITT (J.) & CLAVERT (J.). — Contribution à l'étude histologique de l'ostéogénèse provoquée par la folliculine chez le Canard. (*C. R. Soc. Biol.*, 1942, sous presse).

BENOIT (J.), CHECHAN (Ch.) & CLAVERT (J.). — Action de la folliculine sur le métabolisme du Calcium. — III[e] Etude microphotométrique des radiographies d'ossification folliculinique chez le Pigeon domestique. (*Bull. Soc Chim. Biol.*, 1942, sous presse).

BENOIT (J.) & CLAVERT (J.). — Etude histologique de l'ossification folliculinique chez les Oiseaux. (*Bull. d'Hist. appliq.*, 1942, sous presse).

— Rôle de la thyroïde dans le mécanisme de l'action hypercalcémiante de la folliculine, chez le Canard domestique. (*C. R. Soc. Biol*, 1942, sous presse).

BENOIT (J.), CLAVERT (J.) & GRANGAUD (R.). — Action de la folliculine sur le métabolisme du Calcium chez les Oiseaux. — Ossification folliculinique. Variations quantitatives, des principaux constituants de l'os, provoquées chez le Canard et le Pigeon par l'hormone sexuelle femelle. (*Bull. Soc. Chim. Biol*, 1942, sous presse).

BENOIT (J.), CLAVERT (J.) & FABIANI (G.). — Intervention de la préhypophyse dans le mécanisme de l'action hypercalcémiante de la folliculine chez le Canard domestique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1942, sous presse)

BENOIT (J.), FABIANI (G.), GRANGAUD (R.) & CLAVERT (J.). — Etude de l'action hypercalcémiante de la folliculine chez les Oiseaux. — Relations entre les doses injectées et la réponse sérique. Participation des parathyroïdes à l'action de la folliculine. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1941, 23, 1481-91).

— L'action hypercalcémiante du dipropionate d'œstradiol cesse de se produire chez la Cane domestique privée de ses parathyroïdes. (*C R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 1606).

— Action hypercalcémiante du dipropionate d'œstradiol chez la Cane domestique castrée. (*C. R. Soc. Biol.*, 1941 135, 1602).

BENOIT (J.), GRANGAUD (R.) & MESSERSCMITT (J.). — Action ostéogénétique et hypercalcémiante du benzoate d'œstradiol chez le Canard domestique mâle. Etude chimique (*C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 1596).

— Action ostéogénétique du benzoate d'œstradiol chez le Canard domestique mâle. Etude morphologique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 1593).

BENOIT (J.), STRICKER (P.) & FABIANI (G.). — Technique et résultats de la parathyroïdectomie chez le Canard domestique. (*C. R. Soc Biol.*, 1941, 135, 1600).

BLOOM (A.), BLOOM (W.) & Mc LEAN FRANKLIN (C.). — The role of androgen in the production of medullary bone in pigeon by the administration of sex hormones. (*Proc. Am. Physiol. Soc.*, 1941, 28).

BLOOM (W.), BLOOM (M.) & Mc LEAN FRANKLIN (C.). — Calcification and ossification. Medullary bone changes in the reproductive cycle of female pigeons. (*Anat., Rec.*, 1941, 81, 4).

BURROWS (R.-B.). — Variations produced in bones of growing rats by parathyroid extracts. (*Ann. J. Anat.* 1938-62-237-290).

CHARLES (E.) & HOGBEN (L.). — The serum calcium and magnesium level in the ovarian cycle of the laying hen. (*Quart. J. exp. Physiol.*, 1933, 23, 343-49).

CHEYMOL (J.) & QUINQUAND (A.). — Relations du calcium sanguin avec l'activité ovarienne périodique chez la Chienne. (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 320).

— Séro-calcémie des Chiens recevant des quantités croissantes d'hormone génitale. (*Ann. de Physiol.*, 1938, 14, 491-95).

CLAVERT (J.). — Action hypercalcémiante et ostéogénétique de la folliculine chez le Pigeon. Ses variations. (*C. R. Soc. Biol.*, Alger 1941, sous presse).

— Action ostéogénétique de la folliculine chez le Pigeon. (*C. R. Soc. Biol., Alger* 1941, sous presse).

— L'arrêt des injections de folliculine, chez le Pigeon domestique, détermine la disparition rapide et totale de tout l'os médullaire antérieurement formé sous l'action de cette hormone. (*C. R. Soc. Biol.*, Alger 1942, sous presse).

CLAVERT (J.) & BENOIT (J.). — Enrichissement du squelette en calcium chez le Pigeon sous l'action de la folliculine. (*C. R. Soc. Biol., Alger* 1941, sous presse).

— Action de la folliculine sur le métabolisme du calcium. IV Rétention du calcium alimentaire déterminée chez le Pigeon par le dipropionate d'œstradiol (ovocycline P Ciba). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, sous presse).

ETTORI (J.), GRANGAUD (R.), BENOIT (J.) & CLAVERT (J.). — Action de la folliculine sur le métabolisme du calcium. II Ossification folliculinique et phénomènes de la calcification primaire. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, sous presse).

GARDNER (W.-U.) & PFEIFFER (C.-A.). — Sex. hormones and bone changes in mice. (*Anat. Rec.*, 1939, 73, 3 suppl. 2, 21).

GARDNER (W.-U.). — Modifications of bones of animals receiving sex hormones. (*Anat. Rec.*, 1940, 76, 5, 2, 22).

HALWERSON (J.-O.) & BERGEIM (O.). — The determination of small amounts of calcium particularly in blood. (*J. Biol. Chem.*, 1917, 32, 159).

HUEPER (W.-C.). — Effect of repeated injections of parathyroïd extracts on calcification of osteoïd tissus. (*Arch. Path. Lab. Med.*, 1927, 3-14).

HOGBEN (H.) & CHARLES (E.). — Studies on the pituitary. (*J. exp. Biol.*, 1932, 9, 139-48).

HOLTZ (F.) & ROSSMAN (E.). — Concerning the relation of the sex hormone to calcium metabolism and to the parathyroids glands. (*Ztsch. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1938, 116, 199).

HOLTZ (F.). — Rapport de l'hormone sexuelle avec le métabolisme du calcium et les glandes parathyroïdes. (*Ann. Imm.*, 1939, 649).

HUGUES (J. S.), TITUS (R.-W.) & SMITS (B.-L.). — The increéease in the calcium of hen's blood accompanying egg production. (*Science*, 1927, 65, 264).

HUTT (F.-B.) & BOYD (W.-L.). — Idiopathie hypoparathyroidism and tetany in the fowl. (*Endocr.*, 1935, 19, 398-402).

KIRSCHBAUM (A.), PFEIFFER (C.-A.), VAN HEUVERSWYN & GARDNER (W.-U.). — Studies on gonad hypophyseal relationship and cyclic osseous changes in the english sparrow Passer domesticus L. (*Anat. Rec.*, 1939, 75, 2).

KLINCKE. — Der Mineral stoffwechsel. (*Physiol. u. Pathol., Deuticke,* Leipzig 1931).

KYES (P.) & POTTER. — Physiological marrow ossification in female Pigeon. (*Anat. Rec.*, 1934, 60, 377-79).

LANDAUER (W.), PFEIFFER (C.-A.), GARDNER (W.-U.) & MAN (E. B.). — Hypercalcification, calcemia and lipemia in clickens following administration of estrogens. (*Bull. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1939, 41, 80).

LEULIER (A.), POLICARD (A.) & REVOL (L.). — La teneur en Calcium et en Phosphore des divers constituants histologiques des os longs chez le Poulet. Ses variations au cours des quatre premiers mois. (*Soc. Biol.*, 1941, 13-14, 1203).

LEVIN (L.) & SMITH (P.-E.). — Is the blood calcium level of Mammals influenced by estrogenic substances. (*Endocr.*, 1938, 22, 315-21).

LIEVRE (J.-A.). — Physiologie des parathyroïdes. (*Biol. Méd.*, 1938, 28 153-86 et 189-234).

LIPPMANN (E.) & DACHA (U.). — Comportement des os sous l'action de la folliculine. I Variation de poids. (*Bull. Soc. Biol.*, 1936, 11, 79-81).

— Comportement des os sous l'action de la folliculine. II Le contenu en calcium. (*Bull. Soc. Biol.*, 1936, 11, 79-81).

MACOLA (B.-A.). — Influencia de la administracion prolongada de estrona sobre la composicion quimica del hueso. *Rech. Soc. Argent. Biol.*, 1937, 13, 105).

MACOWAN (U. U.). — Observations on the ductless gland, the serum calcium and egg laying in the fowl. (*Quart. J. exp. Physiol.*, 1932, 21, 383-92).

MARLOW (H.-W.) & KOCH (F.-C.). — The effect of sex hormone blood calcium and inorganic blood phosphate level. (*Endocr.*, 1937, 21, 72-84).

MARLOW (H.-W.) & RICHERT (D.). — Avian estrogens and blood calcium. (*Endocr.*, 1940, 27, 274-78).

MATHIEU (F.). — Tétanie de l'œstrus chez les animaux parathyroïdectomisés. Action du principe gonadotrope de l'urine gravidique sur la tétanie et calcémie des chiennes thyréoparathyroïdectomisées. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 903).

— Action de l'hormone folliculaire sur la tétanie et la calcémie de la Chienne. Insuffisance parathyroïdienne chronique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 105).

— Contribution à l'étude de la tétanie de l'œstrus chez les animaux thyréoparathyroïdectomisés. Action du principe gonadotrope de l'urine gravidique sur la tétanie et la calcémie des Chiennes thyro-parathyroïdectomisées. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 903).

MERKULOW (L.-G.) & SPERENSKOJA-STEPANOVA (E.-N.). — Wirkung der Glandulæ parathyroïdæ auf die Darmsekretion. (*Fiziol. Z.*, 1935, 18, 42-50).

OKKELS. — Les parathyroïdes. (*Hermann*, 1935).

PFEIFFER (C.-A.) & GARDNER (W.-U.). — Skeletal changes and blood serum calcium level in pigeons receiving estrogens. (*Endocr.*, 1938, 23, 485-91).

RIDDLE (O.) & REINHART (H.). — Studies on Ca metabolism. XXI. Blood calcium changes in the reproductive cycle. (*Amer. J. of Physiol.*, 1926, 76, 660-76).

RIDDLE (O.) & DOTTI (L.-B.). — Action of parathyroïd hormone in normal and hypophysectomized pigeon. (*Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1934, 32, 507-9).

— Blood calcium in relation to anterior pituitary and sex hormones. (*Science*, 1936, 84, 517-19).

RIDDLE (O.). — Endocrine studies. (*Annual report of the Director of the Department of Genetics, Carnegie Institution of Washington*, 1938).

ROCHE (A.) & GARCIA (I.). — Recherches sur l'ossification. I Ossification normale et constitution des réserves minérales dans les os au cours du développement. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1936, 18, 1014-26).

ROCHE (J.) & FILIPPI (A.). — Recherches sur l'ossification. II Augmentation de l'activité phosphatasique du squelette après fracture d'un os et biochimie générale du système osseux. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938, 20, 1147-63).

ROCHE (A.), ROCHE (J.) & MARCELET (J.). — Recherches sur l'ossification. II Ossification des os plats, étapes du développement du squelette et biochimie générale du système osseux. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938, 20, 705-19).

ROCHE (J.). — Quelques notions sur la biochimie générale du tissu osseux. (*Médecine*, 1939, 20, 700-5).

ROCHE (J.) & MOURGUE (M.). — Action comparée de l'hormone parathyroïdienne et de la vitamine D sur la consolidation des fractures osseuses expérimentales. (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 1138-40).

ROCHE (J.), BULLINGER (E.) & COLLET (J.). — Activité phosphatasique des dents et du dermato-squelette. Biochimie comparée de l'ossification. (*Enzymologia*, 1939, 7, 273-77).

ROCHE (J.) & MOURGUE (M.). — Recherches sur l'ossification. VI. Modifications générales de la composition des os longs après fracture expérimentale d'une pièce squelettique et unité physiologique du système osseux. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1939, 21, 143-65).

ROCHE (J.) & BULLINGER (E.). — Recherches sur l'ossification. VII. La phosphatase du squelette (os, dents, dermato-squelette) chez les Poissons osseux ou cartilagineux. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1939, 21, 166-84).

ROCHE (J.) & MARTIN-POGGI (R.). — Recherches sur l'ossification. IX. Rôle de la Vitamine C et de la phosphatase dans la formation de la substance oseuse, en particulier dans les cas de fracture. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1941, 23, 1535-44).

SELYE (H.). — On the stimulation of new bone formation with parathyroïde extract and irradiated ergosterol. (*Endocrinology*, 1932, 16, 547-558).

SHAPIRO (H.-A.) & ZWARENSTEIN (H.). — Metabolic changes associated with endocrine activity and the reproductive cycle in Xenopus laevis. I. The effect of gonadectomy and hypophysectomy on the calcium content of the serum. (*J. of. exp. Biol.*, 1933, 10, 186-95).

STEIN IRVIN. — Evaluation of bone density in roentgenogram by use of ivory wedges. (*Amer. J. of. Roentgenology a. radiumstherapy*, 1937, 37, 678).

SUTRO (Ch.) & POMERANTZ (L.). — Effects of estrogens on bones, joints and ligaments of castrated guinea pigs. (*Arch. Surg.*, 1939, 39, 992 1000).

SUTRO (C.-J.). — Effects of subcutanean injection of estrogen upon skeleton in immature mice. (*Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1940, 44, 151-154).

VERNETTI (L.). — Sull'azione di estratti ed innesti di ipofisi anteriore in animali parathyroidectomizzati. Ricerche sperimentali. (*Ormoni*, 1939, 1, 941-62).

WENTWORTH (J.-H.), SMITH (P.-K.) & GARDNER (W.-U.). — The composition of bones of mice receiving estrogens and androgens. (*Endocr.*, 1940, 26, 61-67).

ZWARENSTEIN (H.). — The endocrine glands and calcium metabolism. (*Biol. Rev.*, 1934, 299-331).

ZONDEK (B.) & MARX (L.). — The induction of lipemia and calcemia in the cock by means of estrogenic hormone.

— Lipemia and calcemia in cock induced by diethylstilboestrol. (*Nature*, Londres, 1939, 143, 378-79).

VU :

Le Président de Thèse, — *Le Doyen,*

BENOIT — LEBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Alger, le 13 Juillet 1942.

Le Recteur,

HARDY.

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 7

Chapitre Premier

ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LA CALCÉMIE .. 9

I. HISTORIQUE 11

II. RECHERCHES PERSONNELLES 13

1° *Matériel et Technique* 13

2° *Expériences* 15

A. Action d'une dose unique de dipropionate d'œstradiol sur la calcémie 15

B. Action de doses répétées de dipropionate d'œstradiol sur la calcémie 20

a) Chez le Pigeon 20

b) Chez le Canard 24

III. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS 25

Chapitre II

ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LE SYSTÈME OSSEUX. « OSSIFICATION FOLLICULINIQUE » 27

I. HISTORIQUE 29

II. RECHERCHES PERSONNELLES 31

1° *Expériences* 31

2° *Résultats des expériences* 33

A. Réponse morphologique des os suivant la durée du traitement folliculinique 33

PAGES

B. Variations de l'action ostéogénétique selon l'âge et le sexe 38

a) Suivant le sexe 38

b) Suivant l'âge 41

C. Variations de l'action ostéogénétique selon les doses employées. Existence d'un seuil d'action 45

D. Cessation de l'action de la folliculine et décalcification 48

III. Resume 51

Chapitre III

Etude histologique de l'ossification folliculinique 53

I. Phénomènes histologiques généraux et particuliers de l'ostéogenèse folliculinique 56

1° *Phénomènes généraux* 56

2° *Processus particuliers* 58

a) La construction osseuse 59

b) La destruction osseuse 61

c) Evolution des éléments medullaires 64

II. Phénomènes de décalcification consécutifs a l'arrêt des injections de folliculine 66

III. Discussion et interprétation 68

IV. Résumé 72

Chapitre IV

Action de la folliculine sur le métabolisme du Calcium 85

I. Modifications de la composition chimique du fémur et du cubitus sous l'action de la folliculine. Constitution dans le tissu osseux d'une réserve calcique 88

PAGES

A. *Méthode* 88

B. *Résultats* 89

1° Constituants osseux rapportés au kilo de poids d'animal 89

a) Au niveau du fémur 89

b) Au niveau du cubitus 91

2° Constituants osseux rapportés au poids sec de l'os 93

a) Au niveau du fémur 93

b) Au niveau du cubitus 95

II. Enrichessement du squelette en Calcium sous l'action de la folliculine. Répartitions des réserves calciques suivant les différents os du squelette 101

III. Rétention du Calcium alimentaire déterminé chez le Pigeon par le dipropionate d'œstradiol 107

IV. Résumé 118

Chapitre V

Etude microphotométrique des radiographies d'ossification folliculinique 119

I. Technique utilisée 121

II. Critique de la méthode 124

III. Résultats obtenus 126

IV. Résumé 129

Chapitre VI

Rôle des parathyroïdes, de l'hypophyse, des thyroïdes dans le mécanisme de l'action de la folliculine 131

I. Rôle des parathyroïdes 133

PAGES

II. Rôle de la préhypophyse 140

III. Rôle de la thyroïde 149

IV. Résumé 154

Chapitre VII

Mécanisme de l'action de la folliculine 155

Conclusions générales 163

Index bibliographique 169